

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie, Endokrinologie und  
Stoffwechsel

Leiter: Prof. Dr. T.M. Gress

Klinikum der Philipps-Universität Marburg

Abt. Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie

Labor für Neurogastroenterologie & Motilität

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort  
Marburg

**Eine prospektive, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer  
komplementären Adipositas therapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Zahnmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Janina Kristin Louis (geb. Kraft)

aus Berlin

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 25.05.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: PD Dr. med. J.J. Tebbe

Korreferent: PD Dr. med. dent. A. Jablonski-Momeni

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Abstract.....	IX
Zusammenfassung .....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie und Prävalenz .....	1
1.2 Therapieansätze .....	2
1.3 Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme.....	4
1.3.1 Periphere Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme .....	5
1.3.1.1 Anatomie des Magens .....	5
1.3.1.2 Regulation der Motilität - Peristaltik.....	6
1.3.1.3 Magenfunktion .....	8
1.3.1.4 Magenentleerung .....	10
1.3.1.5 Reflexbögen in der Magenentleerung .....	13
1.3.1.6 Einfluss gastrointestinaler Hormone .....	15
1.3.2 Zentrale Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme .....	16
1.3.2.1 Brain-Gut-Axis (Interaktion von Gehirn und Verdauungstrakt) ....	16
1.3.2.2 Hypothalamus.....	17
1.3.2.3 Neuropeptide und deren Wirkungsweise.....	19
1.3.2.4 CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript).....	20
1.3.2.5 Ghrelin.....	22
1.3.3 Sättigungsmodell .....	24
1.4 Testmahlzeit.....	26
2 Zielsetzung und Arbeitshypothese.....	28
3 Methode .....	31
3.1 Versuchsdesign .....	31
3.1.1 Probanden.....	32
3.1.2 Die Sättigungskomprimat MatriCur® und CM3-Alginat® .....	33
3.1.2.1 Wirkprinzip: CM3-Alginat ®.....	34
3.1.2.2 Wirkprinzip: MatriCur ® .....	35
3.1.2.3 Versuchstag ohne Komprimat .....	35
3.1.3 Ablauf der Untersuchung .....	35
3.1.3.1 Gastrale Motilität.....	36
3.1.3.2 Plasmapeptide CART und Ghrelin .....	37
3.1.3.3 Das individuelle Sättigungsempfinden.....	37
3.1.3.4 Grafische Darstellung des Versuchsablaufs .....	37
3.2 Auswertung der Studie .....	37
3.2.1 C <sub>13</sub> -Oktansäreatemtest.....	38
3.2.1.1 Prinzip des C <sub>13</sub> -Oktansäreatemtests .....	38
3.2.1.2 Messung der gastralen Motilität .....	39
3.2.1.3 Berechnung der Magenentleerungszeit .....	39
3.2.1.4 Zusammensetzung der Testmahlzeit .....	43
3.2.2 Radioimmunoassay .....	44

3.2.2.1 Prinzip des Radioimmunoassays .....	44
3.2.2.2 Messung der Peptidkonzentration von CART und Ghrelin .....	45
3.2.3 Visuelle Analogskala.....	47
4 Ergebnisse.....	49
4.1 Subjektives Sättigungsgefühl.....	49
4.2 Magentleerungszeit.....	50
4.3 Ghrelin .....	53
4.4 CART.....	54
5 Diskussion.....	56
5.1 Methodendiskussion .....	56
5.1.1 Messung der Magenentleerungszeit durch C <sub>13</sub> -Oktansäureatemtest.....	56
5.1.2 Bestimmung der Peptidkonzentration durch Radioimmunoassays.....	58
5.2 Weitere Einflussfaktoren .....	58
5.3 Ergebnisdiskussion .....	60
5.3.1 Magenentleerungszeit.....	60
5.3.2 Neuropeptiderge Regulation .....	61
5.3.2.1 Ghrelin.....	61
5.3.2.2 CART .....	62
5.3.3 Subjektives Sättigungsgefühl .....	63
5.4 Ausblick.....	64
Literaturverzeichnis .....	66
Anhang: Probandenaufklärung und -einwilligung .....	77
Tabellarischer Lebenslauf.....	81
Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	82
Danksagungen .....	83
Ehrenwörtliche Erklärung.....	84

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1:	Entwicklung des BMI in Deutschland.....	1
Abb. 1.2:	Der Magen .....	6
Abb. 1.3:	Die Magenfunktion.....	8
Abb. 1.4:	Die Rezeptiv-Relaxation (Syn.: Akkomodation).....	9
Abb. 1.5:	Die Adaptive-Relaxation .....	10
Abb. 1.6:	Die Feedback-Relaxation.....	10
Abb. 1.7:	Der Entleerungsmechanismus der antralen Pumpe .....	12
Abb. 1.8:	Reflexbögen der Magenentleerung.....	14
Abb. 1.9:	Hypothalamus .....	18
Abb. 1.10:	Neuroanatomisches Modell zur Sättigungsregulation nach Schwartz.....	25
Abb. 2.1:	Darstellung der Arbeitshypothese für Ghrelin.....	29
Abb. 2.2:	Darstellung der Arbeitshypothese für CART .....	29
Abb. 3.1:	Grafische Darstellung des Versuchdesigns .....	31
Abb. 3.2:	Das Wirkprinzip des CM3 Alginats .....	34
Abb. 3.3:	Das kollagene Netzwerk von Matricur® in einer rastermikroskopischen Aufnahme. ....	35
Abb. 3.4:	Darstellung der zeitlichen Zusammenhänge während der Probenentnahmen .....	37
Abb. 3.5:	C13-Oktansäure Verstoffwechselung.....	38
Abb. 3.6:	Schema der NDIR Messeinheit .....	39
Abb. 3.7:	Verlauf der <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> Abatmung.....	41
Abb. 3.8:	Beispiel einer Standardkurve.....	45
Abb. 3.9:	Visuelle Analogskala .....	48
Abb. 4.1:	Verlauf des subjektiven Sättigungsgefühls.....	50
Abb. 4.2:	Durchschnittliche Magenentleerungszeiten.....	52
Abb. 4.3:	Durchschnittliche GEC Werte .....	52
Abb. 4.4:	Durchschnittliche lag-Perioden .....	53
Abb. 4.5:	Entwicklung der Ghrelin-Konzentration .....	54
Abb. 4.6:	Entwicklung der CART-Konzentration.....	55

## Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1:	Probandenübersicht.....	33
Tab. 3.2:	Medikamente als Ausschlusskriterien für die Probanden.....	33
Tab. 3.3:	Verdünnungsreihe der Standardkurve .....	46
Tab. 3.4:	Ansatzprotokoll.....	47
Tab. 4.1:	Durchschnittliches subjektives Sättigungsgefühl .....	49
Tab. 4.2:	Normwerte der Magenentleerung des gastroenterologischen Funktionslabors Marburg / Gießen .....	50
Tab. 4.3:	Exhalationsparameter der Probanden .....	51
Tab. 4.4:	Mittelwerte der Exhalationsparameter der Probanden .....	53
Tab. 4.5:	Durchschnittliche Ghrelin-Konzentration .....	54
Tab. 4.6:	Durchschnittliche CART-Konzentration .....	55

## Abkürzungsverzeichnis

AGRP	Agouti-Related Peptide
AK	Antikörper
ARC	hypothalamic arcuate nucleus
$\alpha$ MSH	$\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone
BMI	Body Maß Index
CART	cocaine- and amphetamine-regulated transcript
CCK	Cholecystokinin
CO	Kohlenstoff
cPDR	cumulative percental detection rate
CRH	corticotropin-releasing hormone
ENS	Enterisches Nervensystem
GEC	Gastric emptying coefficient
GIP	Gastric inhibitory peptide
GLP	Glucagon-like-peptide
ICC	Interstitielle Cajalzellen
ICV	Intracerebroventricular
IPAN	intrinsisch primär afferente Neurone
IRIS	Infrarot Isotopen Analysator
IRMS	isotope ratio mass spectrometry
LH	Lateraler Hypothalamus
MCH	melanin-concentrating hormone
MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	melonocyte-stimulating hormone
NANC	non-adrenergic, non-cholinergic
NDIR	isotopenselektive, nicht-dispersive Infrarotspektroskopie
NO	Stickstoff
NPY	neuropeptid Y
NSB	nicht spezifische Bindung
NTS	nucleus tractus solitarius
PDR	percental detection rate
PCR	Polymerase chain reaction
POMC	Preopiomelanocortin
PVN	nucleus paraventricularis (Paraventrikulärer Nukleus des Hypothalamus)
PYY	Peptide YY
RIA	Radioimmunoassay
TOT	Totalaktivität
VAS	visuelle Analogskala

VIP	vasoactive intestinal peptide
VMH	ventromedialer Hypothalamus
ZNS	zentrales Nervensystem



## Abstract

Current studies draw an alarming picture concerning the overweight and obese trends within the German population. The impact for each individual as well as the economic effects on the health system as a whole, are significant. In recent year obesity has developed to become a serious illness and developing effective forms of therapy is more important than ever. Evidence-based drugs used in obesity therapy, whose active mechanisms have been demonstrated in many studies, are facing a steadily growing competitive pressure from complementary obesity therapies. This area of the market is constantly flooded by new promising drugs and diets. While a demonstrable effect of these therapies is often missing, the therapy costs for patients remain surprisingly high. The aim of this study was to examine the active mechanism of a complementary obesity therapy. Therefore CM3-Alginat® (alginate based) and Matricur® (collagen based), two weight-loss supplements, were selected. The manufacturers claim, that satiation is reached by a volume expansion within the stomach. They are purported to induce a prolonged feeling of satiation and a delay in gastric emptying, thus promoting weight loss. In the scope of our prospectively designed study was the products' effect on the stomach motility, the regulation of neuropeptides as well as the subjective feeling of satiation.

Twenty healthy test subjects were examined over a seven hour period on each of three days in randomized order. The test subjects (F/M=1; 20-30 years) received a standardised test meal after 10-hours of fasting. They received no treatment as the control on day 1, the weight-loss supplement Matricur® on day 2 and the weight-loss supplement CM3-Alginat® on day 3.

One possible effect on the stomach motility was examined using the individual gastric emptying time. The data of the gastric emptying kinetics were collected using the C13 octanoic acid breath test. The results of this study demonstrate a significant increase of the gastric emptying time after consumption of the weight-loss supplement. Simultaneously a short-term, reinforcing influence on the subjective satiation feeling was recognized.

The hypothesis of participation of the endogenous, neuropeptides in these effects was examined by the concentration of the plasma peptides CART and Ghrelin. The data of the CART and Ghrelin concentration were generated with a commercial radioimmunoassay. The results demonstrate that both weight-loss supplements lead to a significant decrease in the postprandial Ghrelin levels. No significant influence could be found on the plasma concentration of CART.

The subjective satiety level was documented using a visual analogous scale (VAS). The consumption of Matricur ® and CM3-Alginat ® significantly prolonged the subjective feeling of satiation. However, hints for a presatiation or an increase of the satiation level (feeling of being “fuller”), both effects claimed by the manufacturers, could not be demonstrated by the study data.

The aim of this study was to examine the active mechanism of a complementary obesity therapy. The results demonstrate that using these weight loss supplements lead to a prolonged feeling of satiation. This coincides with the manufacturers’ statement. This along with a lower Ghrelin level indicates that the weight loss supplements have an impact on the endogenous regulation of neuropeptides. This is contrary to the manufacturers’ claim, that satiation is reached by a volume expansion within the stomach only.

The active mechanisms of the weight loss supplements haven’t been demonstrated in many studies yet. But the results of this study coincide with other studies, indicating that lowering of Ghrelin levels lead to a decrease in appetite and are correlated with a reduction of the gastric emptying time. Further studies are required to examine the long term effect of the weight-loss supplements on obese adults, before these products can be recommended in the treatment of obesity.

The development of a controlled Adiposis management program could lead to a long term relief of the health and social systems in Germany.

## **Zusammenfassung**

Aktuelle Studien zeichnen ein alarmierendes Bild in Bezug auf Übergewicht und Adipositas der deutschen Bevölkerung. Neben den individuellen Belastungen für jeden Einzelnen sind auch die ökonomischen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem als Ganzes signifikant. Adipositas hat sich in den letzten Jahren zu einer ernstzunehmenden Krankheit entwickelt, für die es gilt, effektive Therapieformen zu finden. Medikamente der evidenzbasierten Adipositastherapie, deren Wirkmechanismen in Studien aufgezeigt werden konnten (Dunican, Desilets et al. 2007), stehen dem stetig wachsenden Markt der komplementären Adipositastherapie gegenüber. Letztgenannter wird ständig von neuen, viel versprechenden Medikamenten und Diäten überflutet. Oftmals vermisst man bei diesen Therapieformen jedoch einen nachweisbaren Effekt und ist gleichzeitig erstaunt, welche Kosten für solche Präparate der komplementären Medizin von jedem Einzelnen aufgebracht werden. Ziel dieser Studie ist es, den Wirkmechanismus einer komplementären Adipositastherapie zu untersuchen. Hierzu wurden mit CM3® und Matricur® zwei Sättigungskomprimata einmal auf Kollagenbasis und einmal auf Alginatbasis ausgewählt. Sie stehen beispielhaft für eine Produktgruppe, welche laut den Herstellerangaben, durch eine Volumenexpansion im Magen eine Sättigung hervorrufen sollen. Die genannten Produkte wurden hinsichtlich ihrer Effekte auf die Magenmotilität, die endogene neuropeptiderge Regulation sowie das subjektive Sättigungsgefühl im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Probandenstudie untersucht.

Zwanzig gesunde Probanden wurden an drei Tagen in randomisierter Reihenfolge über eine Zeitspanne von sieben Stunden untersucht. Die Probanden (F/M=1; 20-30 Jahre) erhielten nach 10-stündiger Nahrungskarenz eine standardisierte Testmahlzeit. An drei Versuchstagen erhielten die Probanden am Kontrolltag kein Komprimat und an den beiden darauf folgenden einmal das Sättigungskomprimat der Marke Matricur® und einmal das CM3-Alginat®.

Ein möglicher Effekt auf die Magenmotilität wurde über die Bestimmung der individuellen Magenentleerungszeit untersucht. Die Daten der Magenentleerungskinetik wurden mittels des <sup>13</sup>C-Oktanonsäure-Atemtest erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es nach Aufnahme der untersuchten Sättigungskomprimata zu einer signifikanten Verlängerung der Magenentleerungszeit kommt. Gleichzeitig zeigte sich ein kurzfristig hemmender Einfluss auf das subjektive Hungergefühl.

Die Hypothese einer Beteiligung der endogenen, neuropeptidergen Regulation an diesen Effekten, wurde durch die Konzentrationsbestimmung der Plasmapeptide CART und Ghrelin überprüft. Die Bestimmung von CART und Ghrelin erfolgte über einen kommerziellen Radioimmunoassay. Die Ergebnisse zeigten, dass beide Komprimata den Ghrelin-Spiegel

nach Einnahme der Testmahlzeit, signifikant senken, während für einen Einfluss der Präparate auf die CART-Plasmakonzentration keine Belege gefunden werden konnten.

Die Dokumentation des subjektiven Sättigungsgefühls erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VAS). Durch die Einnahme von Matricur® und CM3-Alginat® konnte eine signifikante Verlängerung des subjektiven Sättigungsempfindens festgestellt werden. Hinweise für die vom Hersteller beworbene Vorsättigung und die Steigerung des Sättigungsgefühls konnten allerdings nicht gefunden werden.

Ziel der Studie war es den aktiven Wirkmechanismus einer komplementären Adipositas-therapie zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass es nach Aufnahme der Sättigungskomprimata zu einer länger anhaltenden Sättigung kommt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Aussagen der Hersteller. Darüber hinaus geben die Ergebnisse, über eine signifikante Reduktion der Ghrelinwerte, einen ersten Hinweis darauf, dass die untersuchten Sättigungskomprimata einen Einfluss auf die endogene neuropeptiderge Regulation haben. Dies widerspricht den Herstellerangaben, die für die Präparate einen Wirkmechanismus rein über Volumeneffekte postulieren.

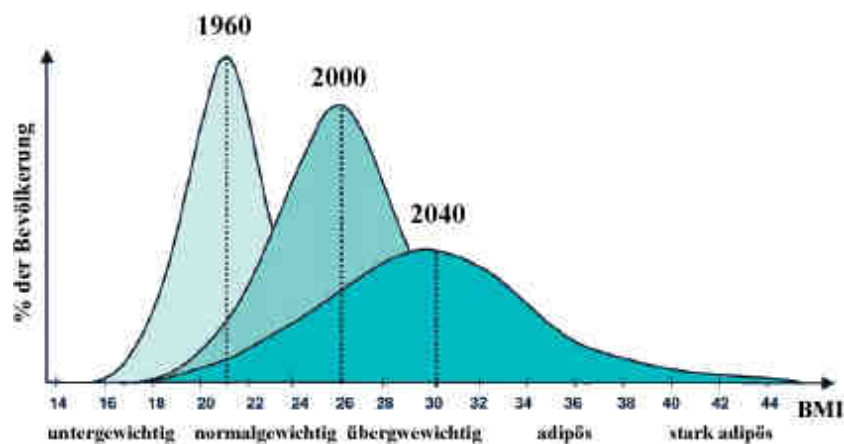
Es gibt momentan so gut wie keine Studien, die Wirkmechanismen von Sättigungskomprimaten untersucht haben. Die hier vorgestellten Ergebnisse decken sich jedoch mit aktuellen Untersuchungen, die aufzeigen, dass eine Reduktion von Ghrelinplasmawerten zu einer Verminderung des Appetits führen und gleichzeitig mit verlängerten Magenentleerungszeiten korrelieren. Ob diese Produkte, aufgrund der nachgewiesenen Effekte, in der Adipositas-therapie eingesetzt werden können, bleibt weiterhin fraglich und sollte in weitere Studien getestet werden. Hierbei wäre es sinnvoll das Studiendesign auf ein Langzeitmodell zu überführen und die Sättigungskomprimata auch an Adipösen zu untersuchen.

Durch die Entwicklung eines kontrolliert effektiven Adipositas-Managements könnte es langfristig zur Entlastung der Gesundheits- und Sozialsysteme in Deutschland kommen.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Prävalenz

Aktuelle Studien zeichnen ein alarmierendes Bild im Hinblick auf Übergewicht und Adipositas (Ebbeling, Pawlak et al. 2002). Laut einer vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichten Studie für Deutschland können 53% der weiblichen und 67% der männlichen Bevölkerung als übergewichtig klassifiziert werden. Aber auch bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren entwickelt sich Adipositas zur Volkskrankheit. Jedes 5. Kind beziehungsweise jeder 3. Jugendliche ist bereits als adipös zu bezeichnen (Bundesministerium für Gesundheit 2007). Eine Prognose für die Entwicklung des durchschnittlichen BMI's in Deutschland, in den nächsten Jahren, ist in Abbildung 1.1 dargestellt. Der Body Maß Index (BMI) dient der Abschätzung des Masseanteils von Fettgewebe an der Gesamtkörpermasse. Während der durchschnittliche Body-Maß-Index (BMI) in der Bundesrepublik Deutschland 1960 bei  $21\text{kg/m}^2$  lag, wird er nach aktuellen Schätzungen im Jahr 2040 voraussichtlich bei  $30\text{kg/m}^2$  liegen (Müller and Danielzik 2004 sowie Abb.1.1).



**Abb. 1.1:** Entwicklung des BMI in Deutschland

Diese dramatisch zunehmende Adipositasprävalenz mit ihren möglichen Folgeerkrankungen stellt eine der zentralen Herausforderungen für die Gesundheits- und Sozialsysteme dar (Kumanyika, Jeffery et al. 2002). So werden die Kosten von ernährungsmitbedingten Erkrankungen in den Industrieländern auf 2-8% der gesamten Gesundheitskosten geschätzt (Byrne 2003). Die jährlichen Gesundheitskosten werden auf ca. 70 Milliarden US\$ geschätzt (Szewczyk and Sternbach 2005). Im Moment liegen die Kosten für Adipositastherapien in Milliardenhöhe. Für das Marktvolumen von Arzneimitteln zur Adipositastherapie in den sieben größten Absatzmärkten (USA, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Japan) wird davon ausgegangen, dass es sich im Zeitraum von 2000

bis 2010 von 426 Millionen US\$ auf 1,3 Milliarden US\$ mehr als verdreifachen wird (Farrigan and Pang 2002). Bedenkt man zudem, dass die Kosten einer komplementären Therapie deutlich über denen, einer evidenzbasierten liegen, so stellt sich umso mehr auch aus wirtschaftlicher Sicht die Frage nach der Wirksamkeit der komplementären Therapieformen.

Übergewicht und Adipositas können zudem die Entstehung von so genannten Zivilisationskrankheiten, wie beispielsweise Herz- Kreislauferkrankungen, die Entwicklung des metabolischen Syndroms sowie Schäden des Skeletts aufgrund einer mechanischen Mehrbelastung begünstigen (Fabris, Valezi et al. 2006; Arcano, Buonomo et al. 2007).

Somit ist Adipositas kein kosmetisches Problem einer Gesellschaft, sondern eine ernstzunehmende Krankheit, für die es gilt, effektive Therapieformen zu entwickeln (Kopelman 2000).

## **1.2 Therapieansätze**

Medikamentös basierte Therapieformen für Adipositas können in evidenzbasierte und komplementäre Formen unterteilt werden.

Für Medikamente der evidenzbasierten Adipositastherapie konnten Wirkmechanismen sowie Therapieerfolge durch klinische Studien aufgezeigt werden. So wird z.B. der Arzneistoff Rimonabant, bekannt unter dem Produktnamen Acomplia<sup>®</sup>, seit 2006 als Anorektikum (Appetitzügler) in der Adipositastherapie eingesetzt. Rimonabant entfaltet seine Wirkung indem es, über die Hemmung des endogenen Cannabiod-Rezeptors CB1, in das körpereigene Endocannabinoid-System eingreift. Für das Präparat des Herstellers Sanofi-Aventis konnte in der RIO (Rimonabant in Obesity – Europe) Studie mit über 6000 Probanden, neben einer Verbesserung der kardivaskulären Risikofaktoren, eine signifikante Reduktion des Körpergewichts sowie des Taillenumfangs nachgewiesen werden (Van Gaal, Rissanen et al. 2005; Scheen 2008). Bei Sibutramin handelt es sich um ein indirektes Sympathomimetikum, das unter dem Markennamen Reductil<sup>®</sup> ebenfalls als Anoretikum eingesetzt wird. Therapieerfolge stehen allerdings auch hier, ähnlich zu Acomplia, einem großen Nebenwirkungsspektrum gegenüber (Berkowitz, Fujioka et al. 2006). Ein weiteres Beispiel sei mit dem Wirkstoff Orlistat genannt, der seit 1998 unter dem Handelsnamen Xenical<sup>®</sup> (Roche) erhältlich ist. Eine signifikante Verminderung des Körpergewichts wird hier durch einen Lipasehemmer lokal im Magen-Darm-Trakt erreicht, jedoch mit geringeren Nebenwirkungen und ohne einen zentralnervösen Effekt (Kelley, Bray et al. 2002; Duncanson, Desilets et al. 2007).

Es ist vor allem das breite Spektrum an Nebenwirkungen der oben genannten Medikamente, das die Erforschung weiterer Therapiemöglichkeiten notwendig macht.

Mit Matricur® und CM3® wurden in der vorliegenden Studie zwei Sättigungskomprimata ausgewählt, die zum jetzigen Zeitpunkt beispielhaft für Medizinprodukte in der komplementären Adipositas therapie stehen. Die vom einzelnen aufzubringenden monatlichen Therapiekosten der komplementären Adipositas therapie liegen mit ca. 190 bis 230 € deutlich über denen der evidenzbasierten Therapieform von ca. 50 €. Ob es eine positive Kosten-Nutzen-Relation für die genannten Medizinprodukte gibt, ist derzeit jedoch ungeklärt. Damit besteht nicht zuletzt auch aus wirtschaftlicher Sicht das Interesse an einer Überprüfung der Wirksamkeit und einer Entschlüsselung der möglichen Wirkmechanismen solcher Präparate.

Laut Aussage des Herstellers Dr. Suwelack Skin & Health Care AG sowie A+ G Lifescience GmbH quellen die eingenommenen Kapseln durch Flüssigkeitszufuhr im Magen auf und bewirken dann über luminale Reize eine Sättigung (A+G Lifescience GmbH 2007). Da der gewichtreduzierende Effekt dieser Präparate bisher nur in wenigen Anwendungsstudien untersucht wurde, können sie in der Adipositas therapie nur ergänzend eingesetzt werden. Die Präparate auf Alginat- bzw. auf Kollagenbasis sind seit 1999 rezeptfrei auf dem Markt erhältlich.

In der vorliegenden Studie soll der Wirkmechanismus von Matricur und CM3 untersucht werden. Insbesondere soll möglichen Effekten auf

1. die Magenmotilität,
2. die endogene, neuropeptiderge Regulation sowie
3. das subjektive Sättigungsgefühl

nachgegangen werden.

In den nächsten Kapiteln wird ein Einblick in die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Nahrungsverarbeitung gegeben. Vertiefend wird auf die Peptide Ghrelin und CART eingegangen, da diese Vertreter der humoralen bzw. endoneuropeptidergen Regulation von Nahrungsaufnahme und Sättigung im Fokus der weiteren Ausarbeitung hinsichtlich der möglichen Modulation endogener, neuropeptiderger Regelkreise durch die genannten Sättigungskomprimata stehen werden. Abschließend wird ein Sättigungsmodell vorgestellt, welches als zusammenfassende Hintergrundinformation der Fragestellung dienen soll.

### 1.3 Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme

Zum Verständnis möglicher Wirkmechanismen moderner Medikamente in der Sättigungsregulation und Adipositastherapie sollen in den folgenden Kapiteln zunächst die, in dieser Studie untersuchten, Mechanismen der Nahrungsaufnahme und der Sättigungsregulation dargestellt werden. Da es sich hierbei um ein hochkomplexes Regulationssystem handelt und eine komplette Darstellung den Rahmen der Arbeit sprengen würde, kann nur ein definierter und kein umfassender Einblick in das Wissen um die untersuchten Sättigungswege gegeben werden.

Beim Vorliegen von Adipositas ist das Gleichgewicht zwischen Energieaufnahme und Energieverbrauch gestört. Durch eine gestörte Energiebilanz des Körpers entstehen Abweichungen der Fettmasse von der individuellen Norm. Die Möglichkeit, die Nahrungsaufnahme als eine Art Antwort auf die wechselnden Energiebedürfnisse des menschlichen Körpers abzustimmen, ist lebensnotwendig (Schwartz, Woods et al. 2000). Die Regulation der Nahrungsaufnahme erfolgt über Hunger- und Sättigungssignale, langfristiges Ziel ist ein Gleichgewichtszustand, bei dem die Nahrungsaufnahme dem Energieumsatz entspricht. Dieses kybernetische System entwickelte sich im Laufe von Tausenden von Jahren und ist eher darauf ausgelegt, mit einer geringen Energiezufuhr auszukommen als eine hohe Zufuhr an Kalorien bewältigen zu müssen. Wird mehr Energie aufgenommen, als der Körper benötigt, so wird sie in Form von Fett vor allem in den Adipozyten des subkutanen Gewebes und in der intraperitonealen Kavität gespeichert; daraus resultiert eine Zunahme des Körpergewichtes respektive der viszeralen Fettmasse. Das Normalgewicht lässt sich annähernd mit dem Broca-Index berechnen. Hierbei zieht man den Wert 100 von der Körpergröße in Zentimetern ab. Als Fettsucht (Adipositas) bezeichnet man ein pathologisches Übergewicht, welches das Normalgewicht um 20% überschreitet. Klinisch ist Adipositas bei Überschreiten eines BMI-Wertes (Body Mass Index) von  $30 \text{ kg/m}^2$  definiert. Der Body Mass Index berechnet sich, indem man das Körpergewicht (kg) durch das Quadrat der Körperlänge (m) dividiert (Forbes, Gallup et al. 1961).

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / [\text{Körpergröße (m)}]^2$$

Die Regulation der Nahrungsaufnahme und deren Einfluss auf die Energiehomöostase ist ein komplexer Vorgang, der sich aus vielen verschiedenen physiologischen Regulationssystemen des Körpers ergibt. Man unterscheidet zwei Systeme in der Regulation der Nahrungsaufnahme: Zum einen die „short-term“- oder „short-loop“-Regulation, deren Aufgabe in der Verhinderung eines Überessens während der Mahlzeit liegt, und zum anderen die



„long-term“ oder „long-loop“-Regulation, welche die Speicherung von Energie in Form von Fett gewährleistet (Konturek, Konturek et al. 2005). Im Zentrum dieser Studie steht die „short-loop“-Regulation, während die Betrachtung der „long-loop“-Regulation in einer Parallelstudie stattfand (Rau 2008).

Das Energiegleichgewicht des Körpers greift auf ein komplexes Regelwerk zu. Veränderungen in den Fettspeichern können so mit einem adaptierten Essverhalten verknüpft werden. Die physiologische Bedeutsamkeit dieser Mechanismen kann dadurch verdeutlicht werden, dass eine Fehlfunktion eines Kernelementes des Systems zu schwerwiegender Fettleibigkeit führt. (Schwartz, Woods et al. 2000). Um einen Überblick über die einzelnen Wirkmechanismen zu gewinnen, definierten zahlreiche Studien der Vergangenheit eine aufgenommene Mahlzeit zu einer Maßeinheit, deren funktionellen Einfluss es zu untersuchen galt. So konnte gezeigt werden, dass der Prozess der Nahrungsaufnahme zur Auslösung zahlreicher oraler und postoraler Stimuli führt, die wiederum in periphere wie auch zentrale Regelungsmechanismen eingreifen (Grill, Schwarz. et al. 2004).

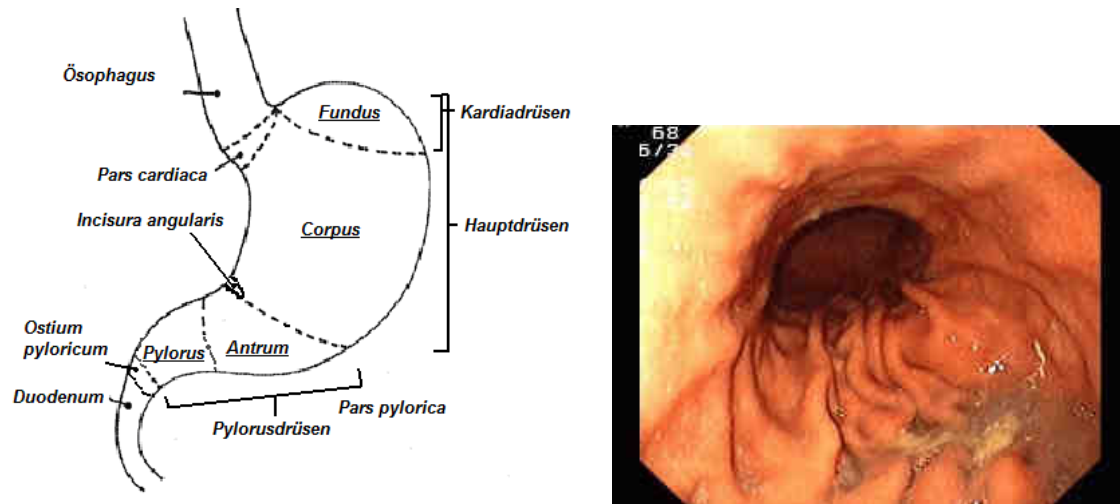
### **1.3.1 Periphere Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme**

Der erste Teil der Fragestellung in der Studie soll einem möglichen Einfluss der Sättigungskomprimata auf die Magenmotilität nachgehen. Laut Aussage des Herstellers sollen die in der Studie untersuchten Sättigungskomprimata, rein durch eine postprandiale Magendehnung eine Sättigung bewirken. Wie ein solcher Vorgang prinzipiell ablaufen könnte, soll im folgenden anhand des Regulationsmodells von Ehrlein und Schemann unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Anatomie erläutert werden (Ehrlein and Schemann).

#### **1.3.1.1 Anatomie des Magens**

Die Form des Magens ist individuell verschieden und im Wesentlichen abhängig von der Körperstellung und dem Volumenzustand. Das maximale Fassungsvermögen zeigt eine individuelle Varianz und beträgt bei einem Erwachsenen in etwa 1500 ml. Der Magen wird in mehrere Abschnitte unterteilt, die hauptsächlich durch einen unterschiedlichen Aufbau der Magenschleimhaut charakterisiert werden (vgl. Abb. 1.2). Anatomisch unterscheidet man den Fundus, Corpus, Antrum und Pylorus. Die Öffnung des Ösophagus, das Ostium cardiacum, wird von der Pars cardiaca umgeben. Es folgen der Fundus und das Corpus castricum, welche sich im Aufbau der Schleimhaut gleichen. Durch die Incisura angularis wird der Beginn der Pars pylorica markiert. Diese ist wiederum unterteilt in das Antrum pylorica und den Canalis pyloricus. Das Ostium pyloricum, umgeben von dem Schließ-

muskel des Magens (Pylorus), bildet das anatomische Ende des Magens. Die Schleimhaut des Magens ist in Falten aufgeworfen, die so genannten *Pilae gastricae* (vgl. Abb. 1.2) (Benninghoff and Drenckhahn 2002).



**Abb. 1.2:** Der Magen

### 1.3.1.2 Regulation der Motilität - Peristaltik

Die gastrointestinale Motilität ist ein Bewegungsmuster, welches auf myoelektrischen Schaltkreisen in der Magen-Darm Muskulatur basiert. Neurohumorale Substanzen sind in der Lage, direkt und indirekt, auf dieses System modulieren Einfluss zu nehmen. Diese neurohumorale Beteiligung wurde erstmals 1859 von C. Bernhard dargestellt, indem er nach sympathischer Denervation im Hundedarm eine signifikant gesteigerte Motilität (Hunger-Kontraktion) aufzeigen konnte. Nach physiologischen Tiermodellen konnte in der vergangenen Dekade durch molekularbiologische und genetische Techniken unter Verwendung so genannter „knockout“ Tiermodelle die neurohumorale Kontrolle digestiver Funktionen weiter entschlüsselt werden (Spencer 2001). Später wurde der Begriff Peristaltik für die koordinierte Bewegung des Verdauungstraktes eingeführt (Modlin, Kidd et al. 2000). Bis zum heutigen Zeitpunkt konnten noch nicht alle Regulationswege im Einzelnen geklärt werden.

Die Muskulatur der Magenwand setzt sich aus einer dünnen äußeren Längsschicht und einer dicken inneren Querschicht zusammen. Zwischen diesen beiden Querschichten befindet sich der Plexus Myentericus Auerbach. In der Submucosa ist unter anderem ein weiterer Nervplexus (Meissner), der Plexus submucosus lokalisiert. Beide Plexus gewährleisten die Beweglichkeit des Magens (Motorik & propulsive Peristaltik) und die sensorische Innervation der Magenschleimhaut. Der Muskel ist in 1mm lange Bündel unterteilt, die als kontraktile Einheiten fungieren. In dem umgebenden Gewebe befinden sich die Interstitia-

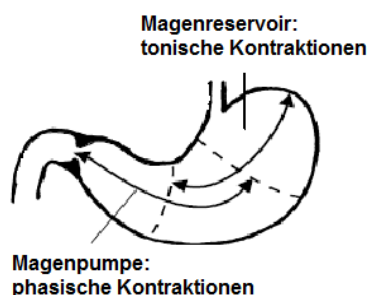
len Cajalzellen (ICC's), die als Zellpopulation den Purkinje Fasern im Herzen ähneln. Sie stehen über ein Netzwerk untereinander sowie mit Nerv-, - und Muskelzellen in Kontakt und agieren in dieser strategischen Position als so genannte Schrittmacherzellen des Magen-Darm-Trakts. Die Muskelzellen reagieren auf eine Stimulation der Cajalzellen mit einem langsamen, wellenförmigen Bewegungsmuster, das seinen Ursprung im proximalen Magen hat und sich dann zum Pylorus fortleitet. Diese Bewegungsform ist die Grundlage der peristaltischen Magenbewegung, die der Fortleitung des Speisebreis in antegrader oder auch retrograder Richtung dient. Der Triggermechanismus ist allerdings bis heute nicht vollständig geklärt (Vanderwinden 1999; Olsson and Holmgren 2001). Die Grundlage für die Motilitätskontrolle bildet das autonome Nervensystem, das sich aus extrinsischen wie intrinsischen Signalwegen zusammensetzt. Das autonome Nervensystem kontrolliert einen großen Teil der Viszeralfunktionen und kann nicht bewusst beeinflusst werden. Der N. vagus zählt zur extrinsischen Achse. Sympathische und parasympathische Neurone beeinflussen die Muskelaktivität indirekt, indem sie mit Neuronen des Plexus myentericus interagieren. Ein Großteil der Vagusfasern ist allerdings sensorischer Natur und dient der Informationsleitung zum zentralen Nervensystem (ZNS). Das enterische Nervensystem (ENS) bildet die intrinsische Achse und umfasst alle Neuronen mit ihren Zellkörpern, die sich in der Wand des Gastrointestinaltraktes befinden. Einzelne Nahrungsbestandteile stimulieren als luminale Reize sensorische Nervenendigungen in der Magenschleimhaut, die wiederum inhibitorische oder exzitatorische Neurone des Plexus myentericus aktivieren und dadurch inter-enterische Reflexbögen auslösen (Kunze and Furness 1999; Olsson and Holmgren 2001). ICC's leiten möglicherweise einen großen Teil der inhibitorischen sowie der exzitatorischen Impulse des ENS weiter (Horowitz, Ward et al. 1999). Ob es zu einer gesteigerten Kontraktion kommt oder nicht, bestimmen unter anderem Neurotransmitter, die durch Motorneurone freigesetzt werden (Hansen 2003).

Untersuchungen zeigen, dass neben Acetylcholin oder Noradrenalin noch weitere Neurotransmitter an der autonomen Neurotransmission beteiligt sind, deren Identifikation bis heute noch nicht vollständig gelang. Sobald in der Signalübertragung neben den traditionellen Neurotransmittern andere Transmitter zum Einsatz kommen muss das non-adrenergic, non-cholinergic (NANC)-System unterschieden werden (vgl. Abschnitt 1.3.3.3) (Bauer 1993; Itoh, Sakai et al. 1995). Zusätzlich zu der intrinsischen und extrinsischen myogenen Aktivität und dem Einfluss der ICC's, nehmen gastrointestinale Hormone Einfluss auf die Motilität. Gastrointestinale Hormone werden nach Stimulation durch bestimmte Nahrungsbestandteile durch endokrine Zellen der Magenschleimhaut freigesetzt. Viele dieser Hormone verhalten sich gleich oder ähnlich zu Neuropeptiden auf die später noch im Detail eingegangen wird (Olsson and Holmgren 2001).

### 1.3.1.3 Magenfunktion

Der Magen erfüllt mehrere Funktionen; in erster Linie dient er als Zwischenspeicher der Nahrung. Während dieser Speicherung wird die Nahrung weiter zerkleinert, es kommt zu einer partiellen Verdauung von Fetten und Proteinen. Durch die Salzsäureproduktion und dem daraus resultierenden sauren pH-Wert des Magenmilieus werden Nährstoffe ausgelöst und die meisten Bakterien abgetötet. Durch die Peristaltik wird der Speisebrei (Chymus), mit Magensaft durchmischt und weiter mechanisch zerkleinert. Der Magensaft besteht aus Sekreten der Magenzellen - Salzsäure, Muzine, Pepsinogene sowie Lipase. Ohne Speisereste handelt es sich um eine trübe, schleimige, fast farblose Flüssigkeit, die durch den Rückfluss von Gallenflüssigkeit leicht grünlich verfärbt sein kann. Täglich werden 2-3 Liter (35ml/kg Körpergewicht), mit einem pH-Wert von 2-2,5 produziert. Die Sekretion wird zunächst in der *cephalen Phase* durch die Erwartung einer Mahlzeit zentralnervös über den N. vagus stimuliert. In der anschließenden *gastrischen Phase* wird die Sekretion durch Chemo- und Mechanorezeptoren in der Magenschleimhaut ausgelöst, und nach dem Weiterleiten des Magenbreis schließt sich die *intestinale Phase* an. Durch den Übergang von saurem Mageninhalt auf das Duodenum und den aboral weiterführenden Dünndarm (Jejunum & Ileum) wird in dieser Phase die Säureproduktion wieder durch parasymphatische, insbesondere vagale Reflexbögen, aber auch durch die Freisetzung von Botenstoffen wie beispielsweise GIP (Gastric inhibitory peptide), GLP-1 und -2 (Glucagon-like peptide), CCK (Cholecystokinin) und Sekretin gehemmt (Benninghoff and Drenckhahn 2002).

Funktionell lässt sich der Magen in das Magenreservoir und die Magenpumpe unterteilen (vgl. Abb. 1.3). Der Magenfundus und der Magencorpus bilden das Magenreservoir, der distale Teil des Korpus sowie das Antrum des Magens stellen die Magenpumpe (Antrumpumpe) dar. Aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften der Muskelzellen ist das Magenreservoir durch tonische Muskelaktivität und die Magenpumpe durch phasische Muskelaktivität gekennzeichnet. Im Bereich der Magenpumpe entstehen die peristaltischen Wellen (Ehrlein and Schemann).

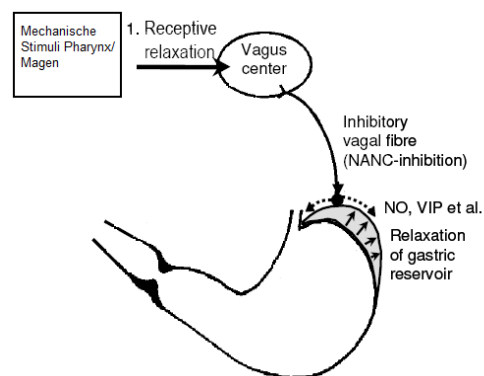


**Abb. 1.3:** Die Magenfunktion

Der den Magen erreichende Chymus wird im Fundus des Magens gespeichert. Durch die Magenpumpe wird er zerkleinert und homogenisiert. Nach einer physiologischen Verweildauer von ca. 1-5 Stunden erfolgt die portionsweise Entleerung in Richtung des Duodenums (Allescher 2000).

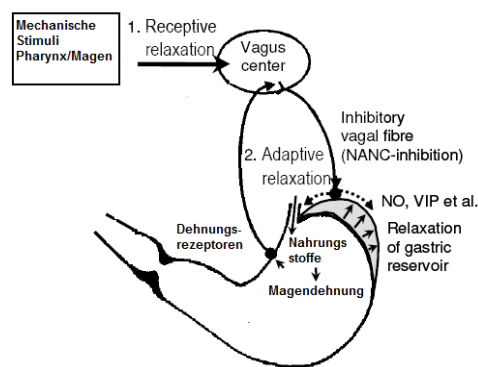
Eine ansteigende Volumenzunahme im Magen führt nur zu einer geringen Druckzunahme. Der Magen verhält sich also nicht wie ein elastischer Ballon, sondern reagiert auf einen zunehmenden Füllungszustand mit entsprechenden Relaxationsmechanismen, die eine vorzeitige Magenentleerung verhindern. Hierbei werden drei Hauptmechanismen unterschieden, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Zunächst kommt es zu einer kurzen Relaxation während der Kau- und Schluckbewegungen ausgelöst durch Stimulation von Mechanorezeptoren in Mund und Pharynx (vgl. Abb. 1.4). Diese Rezeptiv-Relaxation des Magenreservoirs dient als vorbereitende Maßnahme der Nahrungsaufnahme.



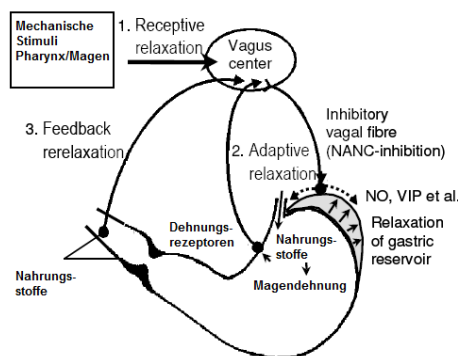
**Abb. 1.4:** Die Rezeptiv-Relaxation (Syn.: Akkomodation)

Ist der Magen bereits mit Magenbrei gefüllt, wird durch Stimulation der Mechano- und Chemorezeptoren die Adaptiv-Relaxation ausgelöst (vgl. Abb. 1.5). Hierdurch wird eine verlängerte Speicherung des Magenbreis ermöglicht, um einen ausreichenden Abbau der einzelnen Nahrungsbestandteile zu gewährleisten. Ergänzend wirkt hier Gastrin über die Steigerung der Magensäureproduktion als Relaxantium.



**Abb. 1.5:** Die Adaptive-Relaxation

Die Feedback-Relaxation wird zuletzt durch Nahrungsstoffe im Intestinum (insbesondere im tiefen Dünndarm: Ileum) induziert und verhindert eine Magenentleerung bei gefülltem Intestinum („ileal-break“), um auch hier einen ausreichenden Stoffwechsel der einzelnen Nahrungsbestandteile sicherzustellen (vgl. Abb. 1.6).



**Abb. 1.6:** Die Feedback-Relaxation

Alle drei Formen der Relaxation werden non-adrenerg und non-cholinerg vermittelt und sind damit Bestandteil des NANC-Systems. Mediatoren des NANC-Mechanismus wie beispielsweise Stickoxid (NO) oder das vasoactive intestinal peptide (VIP) werden im enterischen Nervensystem freigesetzt. Parallel dazu wirken sympathische Nervenfasern über Reflexketten durch Freisetzung von Norepinephrin.

### 1.3.1.4 Magenentleerung

Die Entleerung des Magenreservoirs basiert auf zwei grundsätzlichen Mechanismen, wobei sich eine Entleerung nur auf die oberste Schicht des Magenbreis bezieht, während im Zentrum des Reservoirs der pH-Wert hoch bleibt, und die Verdauung von Stärke durch Amylase fortgesetzt wird. Zum einen entstehen tonische Kontraktionen, zum anderen laufen pe-

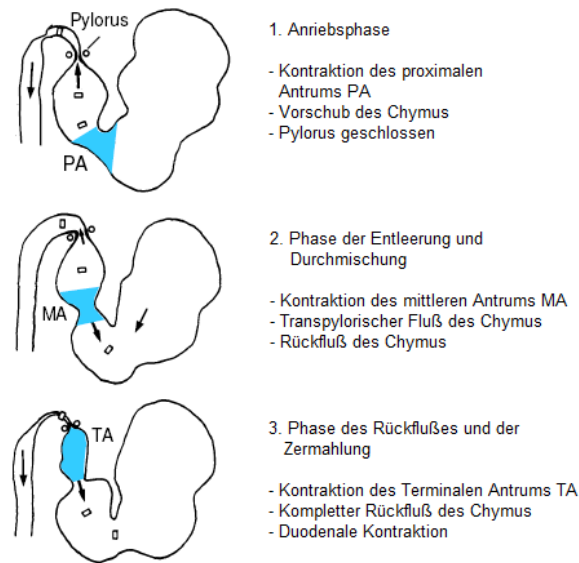
ristaltische Wellen über die Region des Corpus. Ausgelöst werden diese durch cholinerge, enterische Neuronen, die wiederum vagal moduliert werden (Ehrlein and Schemann).

Die Funktion der Magenpumpe besteht in der portionsweisen Entleerung des Magens sowie der Durchmischung des Chymus. Die Pumpe des Magenreservoirs wird hauptsächlich durch die oben genannten peristaltischen Wellen repräsentiert. In der Region des Magencorpus sind die peristaltischen Wellen flach: Erreichen sie das Antrum des Magens, werden die zirkulären Kontraktionen stärker. Hier kann der Entleerungsmechanismus der antralen Pumpe in drei unterschiedliche Phasen unterteilt werden, welche im periodischen Rhythmus ablaufen. Der Antriebsphase folgt die Phase der Entleerung und Durchmischung, darauf folgt die Phase des Rückflusses und der Zermahlung. Nacheinander durchlaufen diese Phasen das proximale, das mittlere und das terminale Antrum (vgl. auch Abb. 1.7).

In der ersten Phase, der so genannten Antriebsphase, erreichen die peristaltischen Wellen zunächst das proximale Antrum und es kommt hier zu einer Kontraktion. Daraus resultiert eine Relaxation des zuvor kontrahierten, terminalen Antrums. Demzufolge wird der Chymus nach distal befördert. Der Pylorus ist geschlossen.

In der zweiten Phase, der Entleerung und Durchmischung, erreichen die peristaltischen Wellen das mittlere Antrum und kontrahieren es. Der Pylorus ist jetzt geöffnet und das Duodenum ist relaxiert. Das ermöglicht es kleinen, niedrig viskösen Mengen des Chymus in das Duodenum zu gelangen. Der „siebende“ Effekt bewirkt, dass nur kleine, besonders flüssige Anteile ohne Druck den Pylorus passieren können und der eher visköse Anteil des Chymus zurückgehalten wird. Da die peristaltischen Wellen das mittlere Antrum nie ganz verschließen, fließt auch immer ein kleiner Anteil des Chymus wieder zurück in das jetzt relaxierte proximale Antrum und durchmischt sich mit den dort befindlichen Chymusanteilen.

In der dritten und letzten Phase des Zyklus kommt es zur Kontraktion des terminalen Antrums, woraufhin sich der Pylorus verschließt und der Chymus gezwungenermaßen retrograd in das jetzt erschlaffte mittlere Antrum gepresst wird. Dieser Vorgang passiert unter so hohem Druck, dass größere Partikel des Chymus zermahlen werden (Ehrlein and Schemann).



**Abb. 1.7:** Der Entleerungsmechanismus der antralen Pumpe

Der tägliche Energiebedarf kann im menschlichen Gastrointestinaltrakt innerhalb von 12 Stunden vollständig verdaut und resorbiert werden. Dies zeigt, dass sich Magen und Intestitium in der übrigen Zeitperiode in einem eher leeren Zustand befinden. Trotzdem entsteht niemals eine völlige Bewegungsruhe, wie man sie vielleicht erwarten würde. Aus dieser Tatsache ergeben sich im oberen Gastrointestinaltrakt in vivo zwei verschiedene Motilitätsmuster. Zum einen die interdigestive Motilität im Nüchternzustand und zum anderen die digestive Motilität, die kurz nach der Nahrungsaufnahme einsetzt (Ehrlein and Schemann).

Die Funktion der interdigestiven Motilität ist am ehesten durch die komplette Entleerung des Magen und Dünndarms von Fremdkörpern und unverdaulichen Nahrungsbestandteilen erklärt. Sie verläuft von proximal über Magen und Dünndarm nach distal in Richtung des Jejunums und Ileums. Sie wird durch drei Phasen charakterisiert. Die erste Phase wird durch eine relative motorische Ruhe bestimmt, die zweite Phase folgt mit unkoordinierter Aktivität und der Zyklus endet mit einer kurzzeitigen dritten Phase durch regelmäßige, kräftige Kontraktionen. Die Zykluslänge unterliegt deutlichen Schwankungen, bei denen Zeitabstände von mehr als 60 Minuten beziehungsweise weniger als drei Stunden als normal definiert sind. Abgestimmt hierauf erfolgt die Sekretionsleistung der exogenen Drüsen wie Pankreas und Galle (Allescher 2000).

Die digestive Motilität setzt abrupt nach der Nahrungsaufnahme ein. Sie ist durch ein gleichmäßiges Bewegungsmuster mit Kontraktionen unterschiedlicher Frequenz und Amplitude gekennzeichnet. Sie dient hauptsächlich der Durchmischung und Verdünnung des Speisebreis (Ehrlein, Schemann et al. 1985). Die Zeitspanne der digestiven Motilität ergibt sich hauptsächlich durch Kaloriengehalt und Zusammensetzung der aufgenommenen Nah-



rung (Phillips, Schwarz et al. 1991). Die Umstellung von interdigestiver auf digestive Motilität ist zwar im Wesentlichen abhängig von einer intakten extrinsischen Innervation, insbesondere des N. vagus, sie kann aber auch durch exogen zugeführte Hormone ausgelöst werden wie zum Beispiel Gastrin, Pankreatisches Polypeptid, Insulin, Inkretine und viele mehr (Allescher 2000).

Die genannten, zeitlichen Unterschiede der Motilität in Bezug zu dem Füllungszustand und Inhalt des Magens machen es möglich den Einfluss einzelner Medikamente auf die Nahrungsaufnahme zu interpretieren. Durch die Aufnahme einer standardisierten Testmahlzeit lassen sich ideale Vergleichswerte herstellen und der Vergleich der Motilitätsmuster an den einzelnen Versuchstagen lässt damit einen Rückschluss auf den Einfluss von Medikamenten zu. Dies wird durch die Tatsache begünstigt, dass die Kontrollmechanismen zwar hochkomplex, dafür aber zwischen Spezies erstaunlich ähnlich ablaufen (Hansen 2003).

#### **1.3.1.5 Reflexbögen in der Magenentleerung**

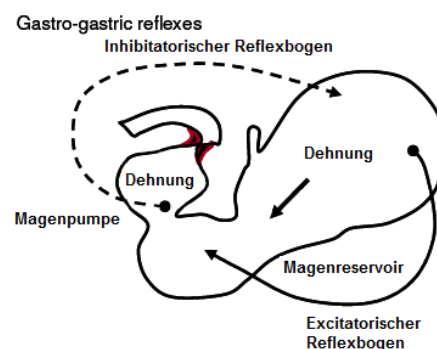
Der Vorgang der Magenentleerung ist von mehreren Motilitätsfaktoren abhängig. Wie bereits diskutiert, determinieren das Magenreservoir und die Magenpumpe durch das Ausmaß der Magendehnung und Kontraktion die Magenentleerung. Eine verlangsamte Magenentleerung ist nur durch eine ausgeprägte Dehnung des Magenreservoirs und eine reduzierte Aktivität der Magenpumpe zu realisieren. Zusätzlich wirkt sich auch der Entleerungsvorgang des Duodenums rückwirkend auf die Magenentleerung aus. So ist zum Beispiel bei einer verzögerten duodenalen Resorption die Magenentleerung ebenfalls verzögert. Letztendlich ist der Öffnungsmechanismus des Pylorus Voraussetzung für eine portionsweise Magenentleerung. Für eine physiologische Magenentleerung muss eine optimale Koordination dieser einzelnen Funktionen gewährleistet sein, welche die Koordination der einzelnen Reflexbögen voraussetzt.

Hormone und verschiedene Medikamente nutzen in diesem komplexen System verschiedene Angriffspunkte, um Einfluss auf die Magenentleerung zu gewinnen. Erythromycin ist beispielsweise in der Lage, die Magenentleerungszeit über Aktivierung intestinaler Motilinrezeptoren zu beschleunigen.

Feste und flüssige Nahrungsbestandteile verlassen den Magen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Dies erklärt die Abhängigkeit der Magenentleerungszeit von den Bestandteilen der aufgenommenen Mahlzeit. Zu Beginn der Nahrungsaufnahme ist die Entleerungsgeschwindigkeit von Flüssigkeit sehr hoch und nimmt im Verlauf der Zeit ab, dabei zeigt sie einen exponentiellen Verlauf. Die Magenentleerung hochvisköser Nahrungsbestandteile verläuft dagegen im Wesentlichen langsamer und konstanter, sie zeigt einen

nahezu linearen Verlauf. Nach einer faserreichen oder festen Nahrungsaufnahme wird die peristaltische Aktivität reduziert und es kommt erst nach einer zeitlichen Verzögerung zur Magenentleerung, wenn der Abbau in die einzelnen Nahrungsbestandteile suffizient stattgefunden hat. Wie stark sich die unterschiedlichen Nährstoffe einer Mahlzeit auf die Magenentleerung auswirken, zeigt sich, wenn man die Motilität nach einer nicht-kalorischen Mahlzeit mit der nach einer nährstoffreichen vergleicht (Ehrlein and Schemann).

Es existieren verschiedene Reflexbögen, die eine Koordination zwischen der Magenpumpe und dem Magenreservoir sichern. So bewirkt eine Volumenzunahme mit der daraus resultierenden Dehnung der Magenwand eine gesteigerte Kontraktionsbereitschaft der antralen Magenpumpe. Sobald die Nahrung den Magen erreicht, wird über diesen exzitatorischen Reflexbogen umgehend die antrale Magenpumpe aktiviert. In umgekehrter Weise führt eine Volumenzunahme des Antrums über einen inhibitorischen Reflex zu einer vermehrten und anhaltenden Dehnung des Magenreservoirs (vgl. Abb. 1.8).



**Abb. 1.8:** Reflexbögen der Magenentleerung

Ein weiterer Reflexbogen nimmt auf die Aktivität beziehungsweise den Öffnungsmechanismus des Sphincter Pylori Einfluss. Die Kontraktion des mittleren Antrums führt über einen inhibitorischen Reflex zu einer Relaxation des Pylorus mit dem Ergebnis, dass Flüssigkeiten mit kleinen Partikeln in Lösung passieren können. Rückwirkend induzieren duodenale Stimuli wie Salzsäure oder Fettsäure über einen exzitatorischen Reflex die Kontraktion des Pylorus, wodurch dieser sich verschließt und der transpylorische Fluss stoppt. Durch diesen Mechanismus wird einem duodenal-gastralen-Reflux vorgebeugt.

Fazit:

Diese ausführliche Beschreibung der Regulation der Magenentleerung über luminale und andere Reize soll der Untersuchung der möglichen Wirkweise der, in der Studie untersuchten, Sättigungskomprimata dienen. Laut Herstellerangaben resultiert aus der Volumenzu-

nahme der Sättigungskomprimat im Magen ein sättigungsregulierender Effekt. Dieser kann gegebenenfalls über eine Dehnung der Magenwand vermittelt werden. Über die beschriebenen Reflexbögen würde dann zentral ein Sättigungsgefühl vermittelt. Ein Ziel der vorliegenden Studie ist es, solche möglichen Mechanismen nachzuweisen.

### **1.3.1.6 Einfluss gastrointestinaler Hormone**

Hormone, die von spezifischen, endokrinen oder neuroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes synthetisiert werden, sind in der Lage, auf die Regulierung von Verdauungsmechanismen modulierend Einfluss zu nehmen. Auslöser für die Hormonfreisetzung sind beispielsweise bestimmte Bestandteile der aufgenommenen Mahlzeit oder aber Schwankungen der Energiespeicher. Diese gastrointestinalen Hormone interagieren während sowie nach der Nahrungsaufnahme mit dem ENS. Die lokale Freisetzung von z.B. Ghrelin sowie Insulin, Neurotensin, Cholecystokin (CCK), Gastrin, glucagon-like-Peptide (GLP-1 und GLP-2) erfolgt peri- oder postprandial durch endokrine Zellen des Verdauungstraktes. Diese sind in der Lage modulierend auf die Motilität zu wirken, indem sie extrinsische sensorische Nervenfasern (N. Vagus) oder intrinsische primär afferente Neurone (IPAN's) aktivieren. Über dieses System werden Informationen zum ZNS geleitet und dort verarbeitet. In einer folgenden Rückkopplungsreaktion ist das ZNS somit in der Lage, umgehend auf die Motilität zu wirken (Hansen 2003). Ghrelin und CART dienen unter anderem als Mediatoren auf diesen Informationswegen, indem sie mit Rezeptoren afferenter Vagus Neuronen interagieren. Sie wirken in einem hochkomplexen Zusammenspiel mit zahlreichen weiteren Neuropeptiden (de Lartigue, Dimaline et al. 2007; Page, Slattery et al. 2007). Die Stärke dieser nährstoffinduzierten Feedback-Reaktion wird durch die Anzahl der stimulierten Rezeptoren entlang der Magendarmschleimhaut determiniert. Hierbei wirken sowohl die Menge der Nährstoffe, welche den Verdauungstrakt erreichen, als auch die Länge des mit den Nährstoffen in Kontakt kommenden Epithels verstärkend auf die Hemmung der Magenentleerung. Das Ausmaß der Hemmung unterscheidet sich für die drei Hauptkomponenten der Nahrung Kohlenhydrat, Fett und Protein (Ehrlein and Schemann). Aus diesen Hauptkomponenten setzt sich die in den Untersuchungen eingesetzte Testmahlzeit zusammen (vgl. Abschnitt 1.4) und sichert somit eine optimale, luminale Stimulation. Unterschiedliche Konzentrationswerte der Hormone in Bezug zu verschiedenen Stadien der Nahrungsaufnahme zeigen, wie bedeutsam ihr Einfluss auf die funktionellen Verdauungsvorgänge ist (Hansen 2003). Der Gehalt des gastrointestinalen Hormons Ghrelin steigt beispielsweise kurz vor der Mahlzeit an und fällt im Verlauf der Nahrungsaufnahme schnell ab (Cummings, Purnell et al. 2001). Diese Konzentrationsabhängigkeit in Zusammenhang mit dem Essverhalten ermöglicht eine Einteilung der Hormone in orexigene (Appetit fördernde) sowie anorexigene (Appetit hemmende) Klassen.

Einige Hormone wirken als Adipositassignale. Ein Adipositassignal zirkuliert im Blut proportional zu dem Füllgehalt der Energiespeicher (Considine, Sinah et al. 1996). Es durchtritt die Blut-Gehirn-Schranke und übermittelt dem Gehirn Informationen über den Zustand der Energiespeicher (Schwartz, Peskind et al. 1996). Dies passiert, indem Adipositassignale an die für sie spezifischen Rezeptoren bestimmter Gehirnareale binden (Baskin, Breininger et al. 1999).

Wenn man bedenkt, dass dieser Informationstand dazu dient, auf dem Umkehrweg ein verändertes Essverhalten zu bewirken, so stellt sich die Frage, ob ein reduziertes Essverhalten über die Veränderung dieses Informationstandes im Gehirn der Schlüssel für eine moderne Adipositastherapie sein könnte. Genau diesen Mechanismus nutzen einige, der zu Beginn erwähnten modernen Medikamente der evidenzbasierten Adipositastherapie, allerdings mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen (Van Gaal, Rissanen et al. 2005; Berkowitz, Fujioka et al. 2006; Dunican, Desilets et al. 2007). Ob die, in der Studie eingesetzten Sättigungskomprimierte in der Lage sind, über eine Konzentrationsänderung der Ghrelin oder CART Werte, die Signalübertragung an afferenten Vagusafferenzen zu beeinflussen soll in dem zweiten Teil der Fragestellung untersucht werden und.

### **1.3.2 Zentrale Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme**

Der zweite Teil der Fragestellung befasst sich mit dem möglichen Einfluss der Sättigungskomprimierte auf die endogene, neuropeptiderge Steuerung von Sättigung und Nahrungsaufnahme. Im Folgenden soll daher ein kurzer Einblick in das hochkomplexe Themengebiet der neuronalen Sättigungsregulation gegeben werden.

Über die Dehnung der Magenwand alleine entsteht noch keine Sättigung. Für die Entstehung des Sättigungsgefühls sind die bereits erwähnten Kommunikationswege zwischen dem Gastrointestinaltrakt und dem Gehirn essentiell. Auf der so genannten „gut-brain“-Achse werden dem Gehirn Informationen über den Füllzustand und Inhalt des Magens vermittelt und auf dem Umkehrweg kann dann über die neurohumorale Verbindung zwischen Gehirn und enterischem Nervensystem z.B. auf die Magendehnung und damit auf die weitere Nahrungsaufnahme zentral Einfluss genommen werden. Botenstoffe in Form von Hormonen und Peptiden sowie Vagusafferenzen bilden hierbei die entsprechenden Informationsträger.

#### **1.3.2.1 Brain-Gut-Axis (Interaktion von Gehirn und Verdauungstrakt)**

Der russische Nobelpreisträger Ivan Petrovitsch Pawlow lieferte mit seinem berühmt gewordenen Versuch mit dem Hund und der Glocke erstmals den Gedankenanstoß für die

Zusammenhänge des Zusammenwirkens von Gehirn und Verdauungstrakt (Edelmann 2000). Es folgten Studien in den fünfziger Jahren, die für den Hypothalamus eine entscheidende Schlüsselrolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme aufzeigten. Dem ventromedialen Hypothalamus (VMH) wurde ein Sättigungszentrum und dem lateralen Hypothalamus (LH) ein Hungerzentrum zugeordnet (vgl. Abb. 1.9) (Stellar 1954). Die Entdeckung zahlreicher Neuropeptide mit ihren zugehörigen Rezeptoren in den letzten zwanzig Jahren belegte einen deutlich komplexeren Regulationsmechanismus der Nahrungsaufnahme als bisher angenommen. Zahlreiche Studien zeigten die Verteilung von Neuropeptiden über das gesamte ZNS mit ihrer elektrophysikalischen Interaktion der jeweiligen Gehirnregionen einschließlich des NTS (nucleus tractus solitarius) des Gehirnstamms. Unter anderem wurde belegt, dass Rezeptoren des Hypothalamus nicht nur von Neuropeptiden und Neurotransmittern genutzt werden, sondern ebenso Angriffspunkte für viele Hormone und Stoffwechselprodukte des peripheren Gewebes darstellen (Kmieć 2006). Die Vorstellung von spezifischen Zentren, die die Nahrungsaufnahme regulieren, wurde durch die Darstellung von neuronalen Signalwegen ersetzt, welche in der Lage sind, afferente Informationen, wie beispielsweise die über den Füllzustand von Energiespeichern, zu integrieren und eine Antwortreaktion in Form eines veränderten Essverhaltens zu initiieren (Woods, Seeley et al. 1998).

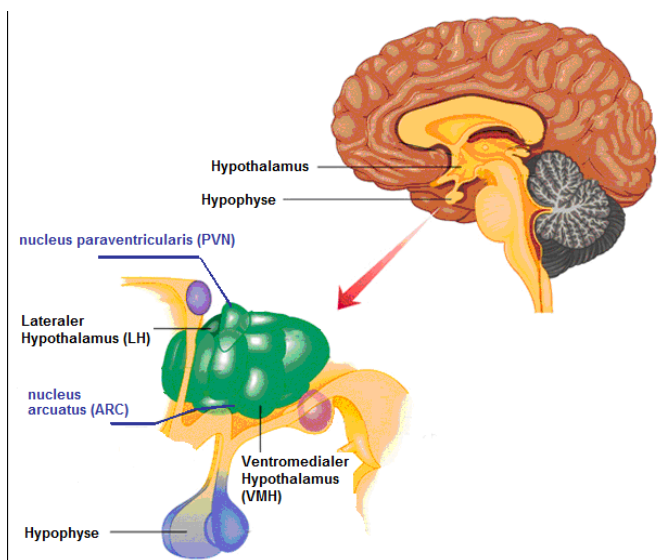
In der vorliegenden Studie soll der Einfluss von Sättigungskomprimaten auf das individuelle Sättigungsempfinden der Probanden untersucht werden. Im Folgenden soll nun ein Einblick in die wesentlich an der Regulation der Sättigung beteiligten ZNS-Mechanismen, insbesondere den Hypothalamus, geboten werden. Bis heute sind die komplexen, zentralen Regelmechanismen in Ansätzen, jedoch noch nicht vollständig geklärt (Morton, Cummings et al. 2006).

### **1.3.2.2 Hypothalamus**

Der Appetit, als Initiative zur Nahrungsaufnahme sowie die Sättigung, als Determinante der Nahrungsaufnahme, werden über ein hochkomplexes System reguliert, indem periphere und zentrale Signale im Zusammenspiel wirken und an zentraler Stelle im Hypothalamus integriert werden. Die bereits erwähnten, unterschiedlichen Mediatoren aus dem Gastrointestinaltrakts bzw. dem enterischen Nervensystem erreichen den nucleus tractus solitarius (NTS) des kaudalen Hirnstamms hauptsächlich über afferente Vagusafferenzen. Dieser projiziert wiederum in den nucleus arcuatus (ARC) wodurch eine Integration der Sättigungssignale mit Adipositassignalen stattfindet. Die neuronalen Regulationskreisläufe des Hypothalamus sind hochkomplex, sie organisieren und repräsentieren die individuelle, zentrale Antwort auf die Nahrungsaufnahme (Valassi, Scacchi et al. 2008). Hier greifen moderne Medikamente der evidenzbasierten Adipositastherapie wie beispielsweise Rimo-

nabant mit dem langfristigen Effekt einer reduzierten Nahrungsaufnahme (Van Gaal, Rissanen et al. 2005). Da die medikamentöse Modulation der endogenen Regelkreise riskant sein kann, ist auch an den Nebenwirkungsprofilen der bislang entwickelten Medikamenten abzusehen (vgl.: Bericht der EMEA 2008 zu Rimonabant, Acomplia©).

Läsions- und Stimulationsexperimente der vergangenen Jahre führten zur Identifikation bestimmter Hirnkerne, die für die Regulation der Nahrungsaufnahme von besonderer Relevanz sind. In Nachbarschaft zu dem dritten Ventrikel liegt der nucleus arcuatus, eine Ansammlung neuronaler Zellkörper, die verschiedene orexigene Effektoren enthalten können. So wurden beispielsweise NPY und AgRP (Agouti-Related Peptide) im nucleus arcuatus nachgewiesen (Hahn, Breininger et al. 1998). Der spätere Nachweis von POMC (preopiomelanocortin) und CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) in einer benachbarten Ansammlung von Neuronen des nucleus arcuatus zeigten für diese Gehirnregion eine entscheidende Schlüsselrolle in der Energiehomöostase (Elias, Lee et al. 1998). Des Weiteren ist der nucleus paraventricularis (PVN) des Hypothalamus an der Koordination der Nahrungsaufnahme wesentlich beteiligt (vgl. Abb. 1.9) (Vettor, Fabris et al. 2002).



**Abb. 1.9:** Hypothalamus

Bei der beschriebenen Ansammlung von Neuronen im nucleus arcuatus (ARC) handelt es sich um zwei verschiedene Zelltypen. Ein Zelltyp wird als POMC-positive Neurone beschrieben, der durch anorexigene Hormone aktiviert wird und wiederum die Abgabe von  $\alpha$ MSH ( $\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone) veranlasst. Ein anderer Typus von Neuronen (NPY/AgRP) aktiviert durch periphere, orexigene Peptide wie Ghrelin, stimuliert die Abgabe von Substanzen wie NPY (neuropeptid Y) und AgRP (Agouti-Related Peptide) (Konturek, Konturek et al. 2005). Den ARC erreichen diese peripheren Botenstoffe über

die Blut-Hirnschranke, die im nucleus arcuatus im Vergleich zu anderen Gehirnregionen durchlässiger d.h. semipermeabel ist (Kastin and Pan 2000).

Das ZNS ist in der Lage auf die Motilität regulierend Einfluss zu nehmen, eine absolute Kontrolle über die einzelnen Funktionen ist jedoch nicht möglich. Nach Informationsverarbeitung erfolgt die Weiterleitung von Instruktionen über den extrinsischen Teil des autonomen Nervensystems („gut-brain“-Achse). Für viele Hormone sowie Peptidhormone konnte eine bedeutende Rolle auf diesem Weg demonstriert werden, indem man die für sie spezifischen Areale im Hypothalamus aktivierte. Viele verschiedene Faktoren, wie z.B. Stress, Emotionen aber auch die Nahrungsbestandteile an sich beeinflussen das autonome Nervensystem (Hansen 2003).

### **1.3.2.3 Neuropeptide und deren Wirkungsweise**

Neuropeptide werden von Nervenzellen gebildet und freigesetzt, sie erreichen ihre Zielzelle über die Blutbahn oder den Liquor und können im Gehirn sowie in der Peripherie eine hormonähnliche Wirkung entfalten. Den ersten Gedankenanstoß für die Existenz weiterer Neurotransmitter mit multiplen Funktionen im autonomen Nervensystem lieferte Burnstock 1976 (Burnstock 1976). Nach langfristiger Beobachtung konnte gezeigt werden, dass neben den klassischen Neurotransmittern Noradrenalin und Acetylcholin zahlreiche Neuropeptide des NANC-Systems in der Lage sind mit verschiedenen Nervenzellen zu interagieren. Die Mehrheit dieser non-adrenergen, non-cholinergen Substanzen sind Peptide, aber auch Amine, Aminosäuren und kleine Moleküle in Gasform, sie alle agieren als Neuropeptide. Wird eine Substanz von Nervenzellen freigesetzt und zeigt einen Interaktionsmechanismus mit verschiedenen Nervenzellen, so erfüllt sie die Kriterien für ein Neuropeptid (James 1998). Die Tatsache, dass Neuropeptide in der Lage sind mit verschiedenen Rezeptoren und damit auch unterschiedlichen Effektorzellen zu interagieren, erschwert ihre Untersuchung erheblich. Hinzu kommt, dass mit der Erforschung neuer neuronaler Signalwege dieses Feld ständig an Komplexität gewinnt (Schwartz, Woods et al. 2000; Brain and Cox 2006).

Neuropeptide werden anhand ihrer Genstruktur eingruppiert. Es gibt mittlerweile einige sehr gut untersuchte Beispiele für solche Genfamilien. Die Funktion eines Peptides variiert in Bezug zu dem Rezeptor der Zielzelle oder durch die Interaktion mit anderen Transmitttern. Es ist jedoch möglich Neuropeptide mit anorexigener Wirkung von solchen mit orexigener Wirkung zu unterscheiden (Olsson and Holmgren 2001).

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Peptide, CART und Ghrelin, erfüllen die Anforderungen an ein Neuropeptid (de Lartigue, Dimaline et al. 2007; Page, Slattery et al.

2007). Sie sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

#### **1.3.2.4 CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript)**

CART wurde erstmals 1980 als Peptid mit unbekannter Funktion entdeckt (Spiess, J and Vale 1980). Mithilfe der PCR Technik gelang dann einige Zeit später der Nachweis von spezifischer CART mRNA im Gehirn der Ratte, deren Transkription durch die Gabe von Kokain und Amphetamin (i.p.) erhöht wurde. Ein Jahr danach fand man das menschliche Pendant mit einer Homologie von 95% in der Proteinanordnung (Douglass and Daoud 1996). CART ist als wichtiges Neuropeptid in die Regulation vieler physiologischer Prozesse involviert, vor allem in die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes (Hunter, Philpot et al. 2004) sowie in Stressreaktionen (Dominquez, Vicentic et al. 2004), Knochenresorptionsprozessen und vielen mehr (Elefteriou, Ahn et al. 2005).

##### **1.3.2.4.1 Struktur**

In der Ratte existieren zwei Varianten des CART Polypeptides, die eine mit einer Länge von 116 Aminosäuren und die andere mit 129 Aminosäuren. Während bei der Ratte für beide Formen ein gleiches Verteilungsmuster über verschiedene Hirnregionen existiert, liegt beim Menschen nur die kurze Form vor. Die unterschiedlichen Formen entstehen durch alternative „splicing“ Prozesse. Die menschliche Form des CART Peptides unterscheidet sich von der in der Ratte nur in einem Abschnitt der Aminosäuresequenz. In dem für die physiologische Wirkung verantwortlichen Peptidabschnitt (55-102) ist Isoleucin durch Valin ersetzt (Douglass and Daoud 1996).

##### **1.3.2.4.2 Vorkommen und Wirkungsweise**

Die Möglichkeit, CART in weitere, kleinere funktionelle Peptide aufzuschlüsseln, macht deutlich, wie vielfältig die Wirkung dieses Polypeptides sein kann. Einzelne Sequenzen des CART Peptids existieren in verschiedenen Regionen des ZNS sowie in peripheren Organen, um dort ihre gewebsspezifische Wirkung zu entfalten (Thim, Kristensen et al. 1999). Der Nachweis gelang bislang beispielsweise im nucleus accumbens, basolateral der amygdala, im bulbus olfactorius, in der Retina einschließlich ihrer Projektionsgebiete, im Thalamus, im lateralen und dorsalen Horn des Rückenmarks sowie im NTS in Gebieten, die an sensorischen und autonomen Regelkreisen beteiligt sind (Koylu, Couceyro et al. 1998). Die Entdeckung von CART Peptiden in sympathischen Ganglien sowie in der Nebenniere lässt eine Signalfunktion auf dieser Achse vermuten (Dun, Dun et al. 2000). Weitere Untersuchungen an Ratten zeigten eine Verminderung der CART mRNA im ARC nach Nebennierenentfernung, was auf eine Beteiligung von CART bei der endogenen



Stressreaktion hindeutet (Balkan, Koyulu et al. 2003). Ende der neunziger Jahre gelang erstmals der Nachweis von CART-Peptiden im Plexus myentericus des Ileums von Ratten. Es entstand die Vermutung, dass CART-Peptide als Transmitter oder Neuromodulatoren an der Koordination der Nahrungsaufnahme beteiligt sind (Couceyro, Paquet et al. 1998). Zur Unterstützung dieser Theorie folgten weitere Tierstudien, die den Zusammenhang von CART im Gastrointestinaltrakt und dem Gehirn belegen konnten. CART ist in den an der Koordination der Nahrungsaufnahme beteiligten Schlüsselregionen des Gehirns existent, und die Expression von CART mRNA konnte hier in einzelnen Neuronen nachgewiesen werden (Li, Hwang et al. 2002). Die Wirkung von CART im Hypothalamus wird durch Leptin und NPY beeinflusst. In Tieren mit zerstörter Leptin-Signalwirkung fehlt die Expression von CART mRNA im ARC. Eine verstärkte Expression der CART mRNA beobachtet man parallel zu einem erhöhten Leptinserumspiegel. Die durch NPY ausgelöste Zunahme der Nahrungsaufnahme kann durch CART Peptide geblockt werden. Im Rattenversuch beobachtet man bei fastenden Tieren eine verminderte Expression der mRNA in ARC (Kristensen, Judge et al. 1998). Larsen und Kollegen belegten im Umkehrversuch eine Reduktion der Nahrungsaufnahme, begleitet von einer Abnahme des Körpergewichtes, nach chronischer (icv) Injektion von CART bei Ratten (Larsen, Vrang et al. 2000). Nach Injektion von CART in die Cerebrospinalflüssigkeit beobachtet man eine Auswirkung auf die gastrointestinale Funktion. Es kommt zu einer reduzierten Magensäuresekretion und Magenentleerungszeit. Die Kolontransitzeit ist ebenfalls vermindert. Nach intraperitonealer Injektion ist keine Funktionsänderung des Gastrointestinaltraktes feststellbar, was darauf hindeutet, dass diese Wirkung rein zentral vermittelt wird.

Durch einen CRF-Rezeptor-Antagonisten wird die gezeigte CART Wirkung blockiert. Die durch CART verursachte hemmende Wirkung auf die Nahrungsaufnahme wird also vermutlich zentral über CRF-Rezeptoren vermittelt (Okumura, Yamada et al. 2000; Tebbe, Ortmann et al. 2004). Interessanterweise ist der CRF-Rezeptor ebenfalls in stressvermittelte Reaktionen einbezogen, so können Änderungen in der CRF-Freisetzung, induziert durch Stressmediatoren, zu einer gesteigerten Magen-Darmfunktion führen (Krahn, Gosnell et al. 1986). Dies erklärt die Anforderung an die Versuchsteilnehmer, sich in einer möglichst stressfreien, ruhigen Umgebung zu befinden (vgl. 3.1.1). Nach zentraler wie auch peripherer Injektion von CRF und Urocortin 1 kommt es zur Stimulation von Motilität, Transitzeit, Magensekretion sowie zu einer gesteigerten ionischen Permeabilität mit der Folge von Diarrhö (Taché, Martinez et al. 2004). Die durch zentrale Administration von CART auslösbare Reduktion der Magen-Darm-Funktion ist ebenfalls durch vorherige Gabe eines Acetylcholin Antagonisten (Atropin) in der Peripherie blockierbar (Tebbe, Ortmann et al. 2004).

Neben der neuronalen und humoralen Regulation ist CART auch an der luminalen Regulation von Verdauungsvorgängen beteiligt, was durch den Nachweis von CART in Neuronen von Vagusafferenzen bewiesen werden konnte. Als eine Art Antwort auf eine Einschränkung der Nahrungsaufnahme, sinkt die CART-Expression in den Neuronen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass CART hier beispielsweise mit CCK und Ghrelin interagiert. CCK kann an den genannten Vagusneuronen die CART Freisetzung stimulieren und man vermutet, dass Ghrelin sowie Orxelin A auf CCK wiederum hemmend wirken. Über die Existenz in Vagusneuronen wird CART in derzeit aktuellen Modellvorstellungen zur Sättigungsregulation zu einem wichtigen Teil in der Kontrolle der Mahlzeitgröße. Nach vorangegangener eingeschränkter Energieaufnahme kommt es zu einem leichten kompensierenden Anstieg in der Nahrungsaufnahme und der Motilität. Das liegt wahrscheinlich daran, dass Adipositasignale auf den CART Mechanismus in Vagusafferenzen wirken (de Lartigue, Dimaline et al. 2007).

Der Nachweis der CART Neuronen im menschlichen Hypothalamus sowie in weiteren spezifischen Hirnarealen ermöglicht die Übertragung der Erkenntnisse aus dem Tierversuch auf den Menschen (Elias, Lee et al. 2001). Zusammenfassend handelt es sich bei CART um ein anorexigenes Polypeptid, welches gewebsspezifisch zentral wie auch in der Peripherie seine Wirkung entfaltet. Die Konzentration des Peptids ist vor der Mahlzeit reduziert und steigt im Verlauf des Essens an. CART ist damit wesentlich an der Entstehung der Sättigung beteiligt. Es wirkt hemmend auf die Magen-Darm-Funktion. Es dient in den Koordinationszentren im Gehirn als Neurotransmitter und scheint im Hypothalamus mit CRF-Rezeptoren zu interagieren. CART Rezeptoren stellen potentielle Angriffspunkte für Medikamente der Adipositas Therapie dar (Vicentic, Lakatos et al. 2006; de Lartigue, Dimaline et al. 2007).

Vor diesem Hintergrund erscheint es interessant CART auch im Rahmen der von uns initiierten Studie zu untersuchen. Hier sollte die Frage beantwortet werden, ob die medikamentös induzierte Magendistension auch regulierenden Einfluss auf den CART-Plasmaspiegel hat.

#### **1.3.2.5 Ghrelin**

Das Peptid Ghrelin wurde erstmals 1999 identifiziert. Damals war man auf der Suche nach einem endogenen Ligand für den GHS-Rezeptor (Growth Hormone Secretagogue Receptor), der die Abgabe von Wachstumshormonen in der Hypophyse reguliert. So entstand auch der Name des Peptids Ghrelin: Akronym für Growth Hormone Release Inducing (Kojima, Hosoda et al. 1999).

#### 1.3.2.5.1 Struktur

Ghrelin ist ein endogenes Polypeptid mit einer Länge von 28 Aminosäuren. Es wird durch Abspaltung einer Aminosäuresequenz aus der Vorstufe Preproghrelin gebildet. Die dritte Aminosäure Serin ist mit Oktansäure verestert, diese Modifikation ist essentiell für die Bioaktivität (Kojima, Hosoda et al. 1999).

#### 1.3.2.5.2 Vorkommen und Wirkungsweise

Ghrelin besitzt die besondere Möglichkeit, Einfluss auf die „short-term“- sowie auf die „long-term“-Regulation zu nehmen, indem es zum einen die Nahrungsaufnahme initiiert und zum anderen an der Kontrolle des Körpergewichtes beteiligt ist. Interessanterweise sind jedoch die Ghrelinwerte bei adipösen Menschen reduziert (Tschöp, Weyer et al. 2001). Der einzige Fall, in dem ein erhöhter Plasmaghrelinspiegel mit Übergewicht korreliert, ist das Prader-Willi-Syndrom. Menschen mit diesem Syndrom zeigen 4,5-Fach höhere Ghrelinwerte im Vergleich zu gleichgewichtigen der Kontrollgruppe (Cummings, Clement et al. 2002). Der Anstieg kurz vor der Essensaufnahme und der entsprechende Abfall der Ghrelin-Konzentration im Plasma nach der Mahlzeit unterstützt die Aussage, dass Ghrelin eine physiologische Rolle bei der Initiative zur Nahrungsaufnahme übernimmt. Erhöhte Ghrelinwerte vor der Nahrungsaufnahme korrelieren mit dem Hungergefühl und der Initiative Nahrung aufzunehmen (Cummings, Purnell et al. 2001; Cummings, Frayo et al. 2004).

Ghrelin wird hauptsächlich von endokrinen Zellen im Epithel des Magenfundus gebildet, aber auch andere Abschnitte des Gastrointestinaltraktes sowie der Hypothalamus und die Hypophyse können geringe Mengen an Ghrelin bilden (Date, Kojima et al. 2000). Ghrelin steigert die Motilität und Säureproduktion im Magen (Masuda, Tanaka et al. 2000). Asakawa und Kollegen zeigten in einem Versuch an Nagern, dass die Regulation von Ghrelin peripher wie auch zentral die Nahrungsaufnahme so stark fördert wie keine andere bekannte Substanz (Asakawa, Inui et al. 2001). Seine orexigene Wirkung entfaltet Ghrelin unter anderem über die Aktivierung von Neuronen im ARC des Hypothalamus. Diese Neurone exprimieren die orexigen wirkenden Neuropeptide NPY und AgRP. Eine chronische Aktivierung dieses Mechanismus führt zu einer Zunahme des Körpergewichtes (Kamegai, Tamura et al. 2001). Ghrelin nimmt im Hypothalamus über CRF- und NPY-Signalwege auf gastrointestinale Funktionen Einfluss (Tebbe, Mronja et al. 2005). Es interagiert mit vielen weiteren Peptiden in komplexen Regelkreisläufen. Neuere Entwicklungen zeigen, dass Ghrelin ebenso viszerale Vagusafferenzen als Signalwege nutzt, um im Gehirn ein Hungergefühl auszulösen (Date, Murakami et al. 2002; de Lartigue, Dimaline et al. 2007). Ghrelin kann selektiv über den GHS-Rezeptor primär mechanosensible Vagusafferenzen

des Gastrointestinaltraktes hemmen und wird vermutlich u.a. auch von Vagusneuronen freigesetzt. Der GHS-R ist damit ein potentielles Ziel in der Therapie von Obesitas oder anderen möglichen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes (Page, Slattery et al. 2007). Ghrelinplasmawerte sind während des Fastens erhöht und dienen dem CNS damit als Hungersignale (Kojima and Kangawa 2008).

Ghrelin und CART sind wesentlich an den Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme beteiligt. Beide interagieren mit den luminalen, humoralen sowie neuronalen Vorgängen in der Entstehung und Regulation von Sättigung und Hungergefühl. Mit CART und Ghrelin wurden für die vorliegende Studie zwei Peptide ausgewählt, für die nahrungsabhängige Unterschiede in den Serumkonzentrationen aufgezeigt werden konnten (Williams and Cummings 2005; Rogge, Jones et al. 2008). Ihre Konzentrationsunterschiede im Serum, relativ zum Volumenzustand des Magens, ermöglichen die Einteilung in anorexigene bzw. orexigene Vertreter. Sie sind daher gut geeignete Marker für die Untersuchung des Einflusses der Sättigungskomprimata auf die neuropeptiderge Regulation von Sättigung und Nahrungsaufnahme. Sollte nach der Einnahme des Sättigungskomprimats eine Änderung der Blutplasmaspiegel zu beobachten sein, so hätte die Einnahme der Sättigungskomprimata tatsächlich Einfluss auf die endogene, neuropeptiderge Regulation von Sättigung und Nahrungsaufnahme. Ein solcher Effekt wäre dann geeignet, den durch die Sättigungskomprimata angeblich vermittelten und vom Hersteller propagierten Effekt der verminderten Nahrungsaufnahme durch Sättigung zu belegen und zu erklären.

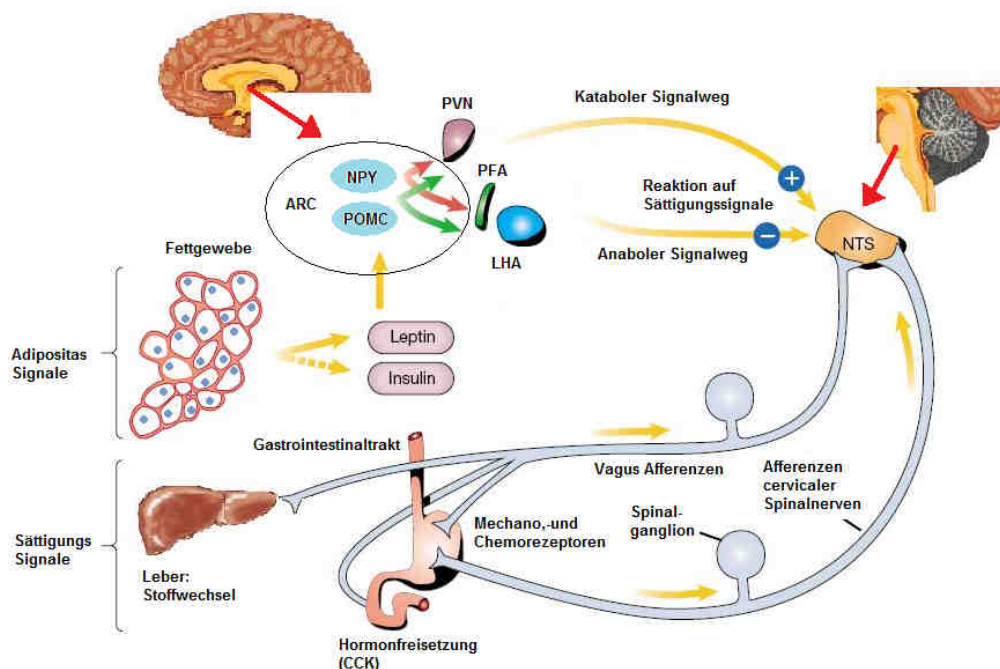
### **1.3.3 Sättigungsmodell**

Der dritte und letzte Teil der Fragestellung untersucht einen möglichen Einfluss der Sättigungskomprimata auf das individuelle Sättigungsempfinden der einzelnen Testpersonen. Da bis heute nicht alle beteiligten Regulationswege für die Entstehung der Sättigung erforscht sind, soll hier ein Modell vorgestellt werden, welches zusammenfassend eine mögliche Sättigungsregulation vereinfacht darstellt.

In der Regulation der Energiehomöostase wird zum einen auf die Menge pro individuelle Mahlzeit, wie auch auf die Zeitabstände zwischen den Mahlzeiten Einfluss genommen. Die Initiative zu essen, also der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme hängt von einer Vielzahl interner sowie externer Faktoren ab. Emotionen, Tageszeiten, Verfügbarkeit von Nahrung, persönliche Vorlieben oder Abneigungen, Gerüche, etc. können diesen Zeitpunkt beeinflussen. Der Abbruch einer Mahlzeit ist dagegen stärker biologisch kontrolliert, da er fast ausschließlich durch das auftretende Sättigungsgefühl eingeleitet wird.

Sättigungsinformationen werden innerhalb einer Mahlzeit generiert und erreichen die Medulla oblongata über afferente N. vagus Fasern sowie weitere Afferenzen, die vom oberen Gastrointestinaltrakt mit dem Rückenmark in Verbindung stehen (Ritter, Dinh et al. 1994). Die Freisetzung von Sättigungssignalen wird initiiert durch Mechano- und Chemorezeptoren, Stoffwechselvorgängen in der Leber (Friedman, Harris et al. 1999) und Hormonen wie beispielsweise Ghrelin, die durch gewisse Nahrungsbestandteile freigesetzt werden. Diese Afferenzen laufen im NTS zusammen, wodurch eine Integration der Informationen mit Geschmacksinformationen stattfindet (Moran and Schwartz 1994).

In welcher Form der Hypothalamus die Größe einer Mahlzeit beeinflusst ist nicht ausreichend geklärt. Schwartz und Kollegen schlagen folgendes Modell vor. Hypothalamus und NTS interagieren über Signalwege (vgl. Abb. 1.10). Damit wäre der Hypothalamus in der Lage, über solche Wege auf die Integration der Sättigungsinformationen im NTS modulierend Einfluss zu nehmen. Die während einer NPY (Neuropeptid Y) Vorherrschaft im Hypothalamus beobachtete Fettleibigkeit resultiert aus einer Größenzunahme der einzelnen Mahlzeiten (Leibowitz and Alexander 1991). Das unterstützt die Vorstellung, dass Adipositasignale über den Hypothalamus und weiter über zentrale Signalwege die Größe der einzelnen Mahlzeit regulieren können (Schwartz, Woods et al. 2000).



**Abb. 1.10:** Neuroanatomisches Modell zur Sättigungsregulation nach Schwartz

Dieser Exkurs in die Regulationsmechanismen der Sättigungsvorgänge macht deutlich, dass nach heutigem Wissensstandpunkt eine rein mechanische Sättigung über luminale Reize an der Magenwand kaum wahrscheinlich ist. Postprandiale Reize der Magenwand führen zum Anstoß zahlreicher Reflexbögen, in die Peptidhormone sowie Neuropeptide mit zahlreichen Funktionen involviert sind.

#### **1.4 Testmahlzeit**

Die drei Nahrungshauptbestandteile Kohlenhydrat, Protein und Lipid werden auf unterschiedliche Weise vom Organismus verstoffwechselt. Im Folgenden soll ein kurzer Einblick in die verschiedenen Stoffwechselwege geboten werden. Vor diesem Hintergrund ist die, in der Studie eingesetzte, standardisierte Testmahlzeit sinnvoll und schlüssig.

Aus der Zufuhr von Kohlenhydraten resultiert eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels. (Feinle, O'Donovan et al. 2002). Bereits 1969 zeigten Oomura und Kollegen eine gesteigerte Aktivität von Neuronen im ventromedialen und lateralen Hypothalamus als Antwort auf eine Applikation von Glucose (Oomura, Ono et al. 1969). Diese glukosesensiblen Neuronen sind wahrscheinlich für den Anstoß der Nahrungsaufnahme verantwortlich. Ausgelöst wird dieser durch einen reduzierten Blutzuckergehalt im Blut (Havel 2001). Einzelne Kohlenhydrate haben unterschiedliche Auswirkungen auf den Ghrelinspiegel im Blutplasma. Nach Ingestion von Fructose beispielsweise, die den Glucose und Insulin Spiegel nicht erhöhen, kommt es nur zu einer sehr schwachen Inhibition des Ghrelinspiegels (Teff, Elliott et al. 2004). Nahrung, die reich an Glucose ist hat einen stark unterdrückenden Effekt auf den Ghrelinspiegel (Niwano, Adachi et al. 2009). Aus einem reduzierten Ghrelinspiegel in der Peripherie resultiert zentral eine erhöhte CART Expression (Solomon, De Fanti et al. 2005).

Obwohl der Lipidstoffwechsel die Nahrungsaufnahme gezielt hemmen kann, führt die Zufuhr einer lipidreichen Kost zu einem Anstieg der Energieaufnahme und des Körpergewichtes. Denn anders als nach Kohlenhydrat oder Proteinzufuhr kommt es nach Aufnahme einer Kost, reich an Lipiden, zu keiner schnellen Aktivierung des Lipidstoffwechsels, sondern zur direkten Speicherung der Lipide in Form von Triglyceriden in den Adipozyten. (Tremblay, Plourde et al. 1989; Tataranni and Ravussin 1997). Lipide unterdrücken die Freisetzung von Ghrelin weniger effektiv als Proteine oder Kohlenhydrate (Foster-Schubert., Overduin. et al. 2008) und steigern ebenfalls die zentrale Genexpression von CART (Wortley, Chang et al. 2004).

Proteine nehmen im Vergleich zu Lipiden und Kohlenhydraten eine gesonderte Stellung ein (Anderson and Moore 2004). Sie sind in der Lage, einen größeren Einfluss auf die

Hemmung der „short-term“- Regulation der Nahrungsaufnahme zu zeigen, als man von ihrem Energiegehalt erwarten würde (Latner and Schwartz 1999; Stubbs, O'Reilly et al. 1999). Vor etwa fünfzig Jahren zeigten erste Studien über Proteine eine stärkere Wirkung auf die Entstehung der Sättigung sowie eine Verzögerung der Rückkehr des Hungergefühls im Vergleich zu der Wirkung von Kohlenhydraten und Lipiden (Fryer, Moore et al. 1955). Ausgehend davon entstanden zahlreiche Diäten, von denen die bekannteste und gleichzeitig die mit dem höchsten Proteingehalt die von Atkins sein dürfte (Anderson, Konz et al. 2000). Anhand von nachfolgenden Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass ein gewichtreduzierender Effekt in der „long-term“-Regulation eher dem geringeren Energiegehalt der Testmahlzeiten als dem erhöhten Proteingehalt zuzuschreiben ist (Foster, Wyatt et al. 2003). Abhängig von dem Nahrungsprodukt, in dem das Protein gebunden ist, kommt es nach der Nahrungsaufnahme zu einer Auslösung von zahlreichen physiologischen und metabolischen Effekten. Die variierenden Wirkungen der einzelnen Proteine entstehen durch die unterschiedliche Zusammensetzung ihrer essentiellen Aminosäuren (Fouillet, Bos et al. 2002). Die Freisetzung zahlreicher Sättigungssignale scheint unmittelbar nach Proteinzufuhr im Gastrointestinaltrakt zu beginnen. In Form von Peptiden bewirken sie zum Beispiel eine Verzögerung der Magenentleerung, möglicherweise über Opioidrezeptoren. Außerdem sind sie in der Lage, direkt oder indirekt Hormonrezeptoren zu stimulieren (Pupovac and Anderson 2002; Aziz and Anderson 2003). Die Aufnahme einer proteinreichen Kost hat, im Vergleich zu Nahrung reich an Kohlenhydraten oder Lipiden, den am stärksten inhibitorischen Effekt auf die Ghrelinfreisetzung (Foster-Schubert., Overduin. et al. 2008).

Dieser Einblick in die unterschiedlichen Mechanismen der Nahrungsverarbeitung in Bezug zu den Hauptbestandteilen der Nahrung erklärt möglicherweise den positiven Effekt einer Diät, die reich an Proteinen und arm an Kohlenhydraten ist und den negativen Effekt einer Diät, die reich an Lipiden ist (Foster-Schubert., Overduin. et al. 2008). Des Weiteren wird die Notwendigkeit einer standardisierten Testmahlzeit verdeutlicht.

## 2 Zielsetzung und Arbeitshypothese

Ziel dieser Studie ist es, anhand zweier Sättigungskomprimata, die Hintergründe und die Wirksamkeit einer komplementären Therapie in der Adipositasbehandlung zu überprüfen. Hierzu wurden mit Matricur<sup>®</sup> und CM3<sup>®</sup> zwei Sättigungskomprimata, einmal auf Kollagenbasis und einmal auf Alginatbasis ausgewählt, die hinsichtlich ihrer Effekte auf

4. die Magenmotilität
5. die endogene, neuropeptiderge Regulation sowie
6. das subjektive Sättigungsgefühl

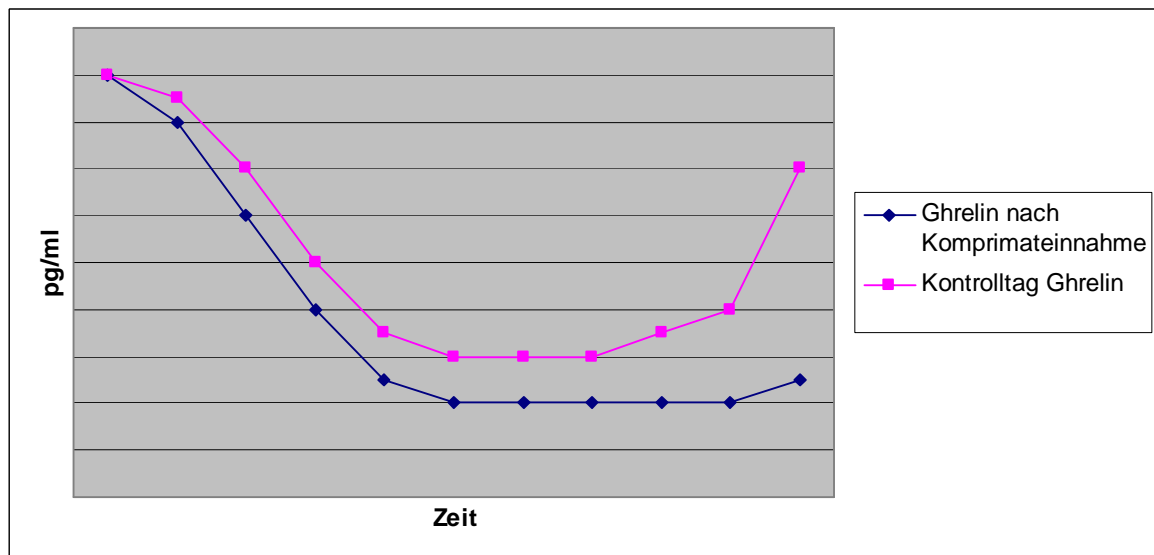
im Rahmen einer kontrollierten, prospektiven Probandenstudie untersucht werden sollen. Es werden damit, anhand der Magenmotilität und der endogenen, neuropeptidergen Regulation, zwei mögliche Sättigungswege beziehungsweise eine Kombination aus dem ein oder anderen in Betracht gezogen. Diese beiden Sättigungswege sollen unter Berücksichtigung des subjektiven Sättigungsempfindens der einzelnen Probanden bewertet werden.

Mit der Untersuchung des ersten Sättigungsweges wird zugleich die Aussage des Herstellers geprüft, der als Wirkmechanismus eine Veränderung der Magenmotilität über luminale Reize postuliert. Dieser mögliche Effekt wurde über die Bestimmung der individuellen Magenentleerungszeit untersucht. Sollte sich diese These bestätigen, so wird nach Komprimatingestion eine konsekutive Reduktion in der Magenentleerungszeit erwartet.

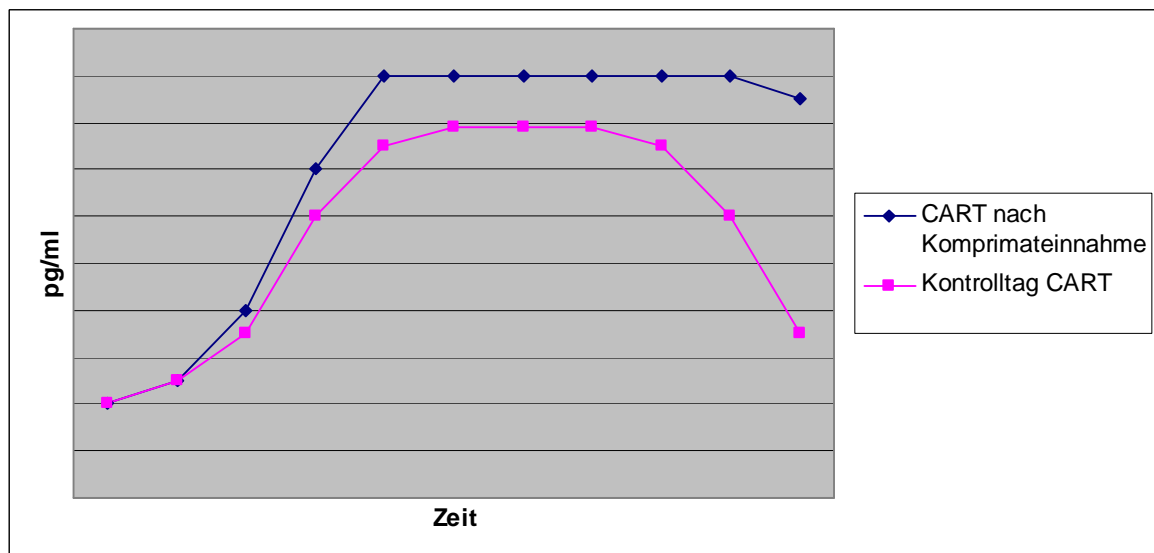
Der zweite mögliche Sättigungsweg könnte über eine Beeinflussung der endogenen, neuropeptidergen Regulation erfolgen und gäbe damit einen Hinweis auf einen endogenen, zentralnervösen oder neuropeptidergen Effekt. Die Blutpeptide CART und Ghrelin agieren auf zentralen wie peripheren Wegen der endogenen Sättigungsregulation. Die Konzentration des orexigenen Peptids Ghrelin steigt, parallel zu dem Empfinden eines Hungergefühls, kurz vor der Nahrungsaufnahme stark an und fällt während des Essens - zeitgleich zum Eintritt der Sättigung - rasant ab. Die Konzentration des anorexigenen Peptids CART verhält sich entsprechend reziprok, in dem sie vor der Mahlzeit geringe Werte zeigt und im Verlauf des Essens mit einem Anstieg der Konzentrationswerte die Sättigung einleitet. Beide Peptide eignen sich damit gut, um einen möglichen Einfluss der Sättigungskomprimata auf die endogene, neuropeptiderge Regulation der Sättigung zu untersuchen. Tritt nach Einnahme eines Komprimats eine Änderung der Serenspiegel von CART und oder Ghrelin ein, so würde dieses Ergebnis für eine Beteiligung dieses Sättigungsweges sprechen. Zur Stützung dieser Hypothese müssten sich die Serenspiegel in der Weise verändern, dass die Konzentration des orexigenen Peptids Ghrelin nach Aufnahme der Testmahlzeit mit Sättigungskomprimat schneller abfällt, beziehungsweise über eine längere



Zeitspanne niedrig bleibt, im Vergleich zu den Werten nach Aufnahme der Testmahlzeit ohne Sättigungskomprimat. Eine Änderung der Konzentration des anorexigenen Peptids CART wird in der Weise erwartet, dass sie nach Aufnahme der Testmahlzeit schneller ansteigt beziehungsweise über eine längere Zeitspanne höher bleibt, im Vergleich zu den Konzentrationen nach Aufnahme der Testmahlzeit ohne Sättigungskomprimat (vgl. Abb. 2.1 und Abb. 2.2).



**Abb. 2.1:** Darstellung der Arbeitshypothese für Ghrelin



**Abb. 2.2:** Darstellung der Arbeitshypothese für CART

Abschließend soll in dem dritten Teil der Fragestellung der Einfluss der Sättigungskomprimata auf das subjektive Sättigungsempfinden der Probanden untersucht werden. Laut Hersteller sollen die Präparate eine länger anhaltende Sättigung nach der Nah-

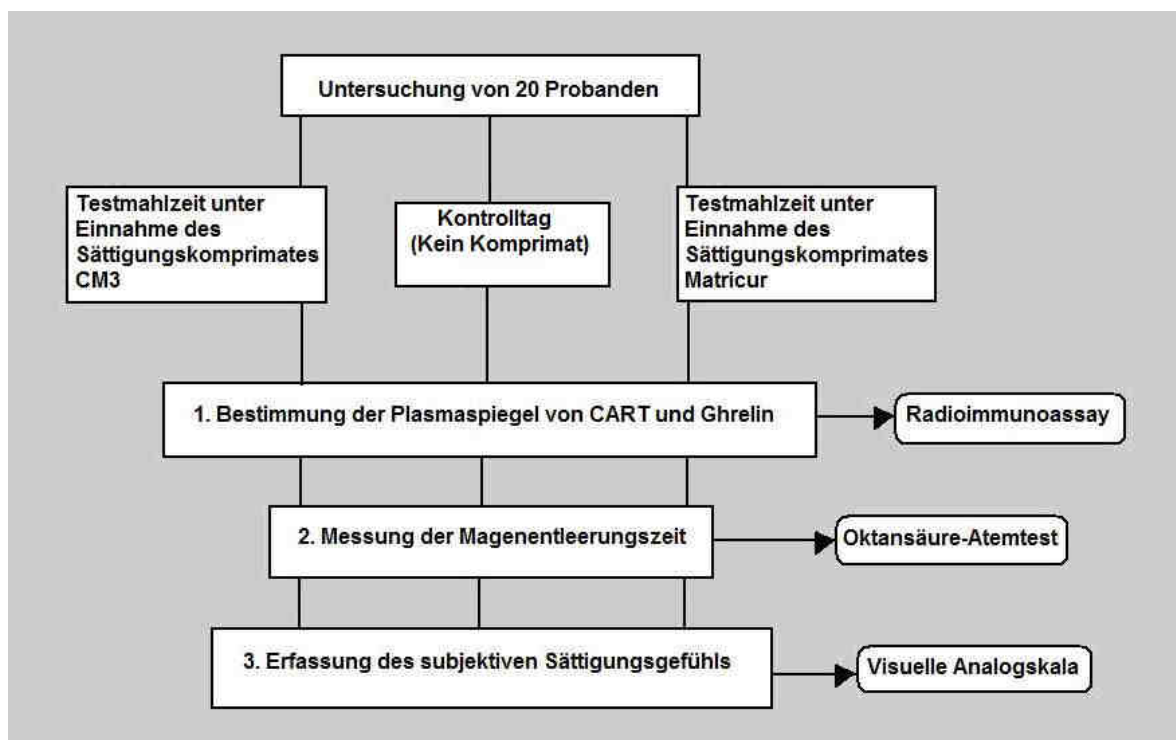
rungsaufnahme bewirken. Um diese Aussage zu bestätigen müsste das individuelle Sättigungsgefühl an den Tagen nach Komprimatingestion, im Vergleich zum Kontrolltag, länger anhalten.

Ob es durch die Einnahme der Sättigungskomprimata tatsächlich zu einer geänderten Magenmotilität kommt und, wenn ja, ob diese mit einer Änderung der Peptidplasmaspiegel von CART und Ghrelin sowie des individuellen Sättigungsempfinden korreliert, wird über einen Abgleich der einzelnen Versuchsergebnisse geklärt. Mit CART und Ghrelin wurden in dieser Studie zwei Peptide der „short-loop“-Regulation ausgewählt. Die Faktoren der „short-loop“-Gruppe sind die traditionellen Vermittler der postprandialen Sättigung. In einer zweiten Parallelstudie wurde, in der Abteilung für Gastroenterologie an der Philipps Universität in Marburg, mit den Peptiden GLP-1 und CCK der Effekt auf die „long-loop“-Regulation untersucht (Rau 2008).

### 3 Methode

Die Fragestellung wurde anhand einer kontrollierten, prospektiven Probandenstudie bearbeitet. Das Studienprotokoll wurde vor dem Hintergrund des Medizinproduktegesetzes (MPG; 90/385/EWG) erstellt und durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Phillips-Universität Marburg entsprechend den gültigen gesetzlichen Bestimmungen geprüft und genehmigt (Aktenzeichen Ethikkommission-MR: Studie 204/03). Probandenaufklärungsbogen sowie die Einwilligungserklärung sind in Anhang abgedruckt.

#### 3.1 Versuchsdesign



**Abb. 3.1:** Grafische Darstellung des Versuchsdesigns

In der Untersuchung kamen folgende Methoden zur Anwendung:

An drei Tagen wurden 20 Probanden untersucht. Die Tage unterschieden sich durch die Einnahme der zwei verschiedenen Sättigungskomprimare Matricur und CM3 sowie einem Tag ohne Komprimareinnahme, der der Erstellung von Vergleichswerten diente. Der weitere Versuchsablauf war an allen drei Tagen gleich.

Zur Messung der Magenentleerungszeiten diente der non-invasive  $C_{13}$ -Atemtest.

Der mögliche Einfluss von Sättigungskomprimaten auf den Serumspiegel von Ghrelin und CART wurde anhand von Blutproben untersucht. An allen drei Versuchstagen wurden

Blutproben, entnommen in denen die Konzentration der Peptide CART und Ghrelin unter Verwendung eines Radioimmunoassays ermittelt wurde.

Die Erfassung des subjektiven Sättigungsempfindens erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Versuchsteilnehmer an jedem Versuchstag ihr persönliches Sättigungsempfinden mit der Bewertung zwischen hungrig und satt angaben (vgl. Abb. 3.7).

Die genannten Parameter, Peptidkonzentrationen im Plasma, Magenentleerungszeiten sowie das subjektive Sättigungsgefühl sind von einer Vielzahl an Einflussfaktoren abhängig. Aufgrund dieser individuellen Varianz diente jeder Patient seiner eigenen Kontrolle.

### **3.1.1 Probanden**

Die Magenentleerungszeit wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Jede körperliche Aktivität sowie der Einfluss von Stress führen zu einer gesteigerten Motilität mit dem Resultat, dass sich der Magen schneller entleert. Aus diesem Grund wurden die Probanden angehalten, sich in sitzender Position und möglichst ruhig zu verhalten. Ebenso kommt es durch den Nikotingehalt einer Zigarette sowie durch Alkoholgenuß zu einer verlangsamten Magenentleerung. Raucher zeigen im Vergleich zu Nichtrauchern ein verändertes Muster bei der Magenmotilität. Um einen möglichen Einfluss des Alters auf die Messergebnisse gering zu halten, wurde eine Gruppe von Probanden mit möglichst geringem Altersunterschied gewählt. Es ist evident, dass sich die untersuchten Parameter durch andere Krankheiten des Organismus beeinflussen lassen. Um folglich einen Vergleich innerhalb der Probandengruppe zu ermöglichen, bestand die Probandengruppe aus Personen zwischen 20 und 30 Jahren, die angaben, allgemein gesund und Nichtraucher zu sein. Die Teilnehmer befanden sich mit einem durchschnittlichen BMI-Wert von 22,7 innerhalb der Normgrenzen. Insbesondere die Unterschiede im Hormonhaushalt könnten einen möglichen Unterschied der Ergebnisse zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern bedingen, daher setzt sich die Probandengruppe zu gleichen Teilen aus beiden Geschlechtern zusammen. Schwangere und stillende Frauen waren von der Studie ausgenommen. Probanden mit vorangegangenen abdominalen Operationen kamen ebenfalls als Teilnehmer nicht in Frage, da sich die Veränderung der ursprünglichen Anatomie ebenfalls auf die gastrointestinalen Funktionen auswirkt. Des Weiteren wurden Patienten mit bekannter *Helicobacter Pylori* Infektion von der Studie ausgeschlossen, da insbesondere diese Infektion mit einer verzögerten Magenentleerungszeit einhergeht. Da für die Messung der Magenentleerungszeit ein Nullwert benötigt wird, wurden die Probanden an den Versuchstagen nüchtern erwartet.

Probandennr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
1	männlich	23	1,79	80	25,0
2	weiblich	24	1,83	71	21,2
3	weiblich	23	1,73	56	18,7
4	weiblich	26	1,68	65	23,0
5	weiblich	23	1,70	51	17,6
6	weiblich	25	1,62	63	24,0
7	weiblich	23	1,66	63	22,9
8	weiblich	24	1,70	60	20,8
9	männlich	26	1,78	72	22,7
10	weiblich	24	1,72	65	22,0
11	männlich	26	1,77	72	23,0
12	männlich	25	1,71	70	23,9
13	männlich	24	1,85	80	23,4
14	männlich	26	1,78	73	23,0
15	weiblich	23	1,73	65	21,7
16	männlich	25	1,94	81	21,5
17	weiblich	53	1,71	74	25,3
18	männlich	25	1,96	95	24,7
19	männlich	26	1,90	94	26,0
20	männlich	19	1,92	85	23,1
<b>Mittelwert</b>		25,7	1,77	71,8	22,7

**Tab. 3.1:** Probandenübersicht

Bei bestimmten Medikamenten, beziehungsweise in ihnen enthaltenen Wirkstoffen, wird ein begleitender Einfluss auf die Magenmotilität beobachtet. Beispiele hierfür zeigt Tabelle 3.2. Medikamente dieser Art wurden als Ausschlusskriterium definiert.

<b>Parkinsonmittel (Levodopa)</b>	<b>Methyldopa</b>
<b>Serotonin 5HT3-Rezeptorantagonisten</b>	<b>Nitrate (Nitroglycerin)</b>
<b>Serotonin 5HT1-Rezeptorantagonisten</b>	<b>Laxantien</b>
<b>Calziumantagonisten (Nifedipin, Nitrendipin)</b>	<b>Opiate</b>
<b>Trizyklische Antidepressiva ( vom Amitryptilintyp)</b>	<b>H1-Antihistaminika</b>

**Tab. 3.2:** Medikamente als Ausschlusskriterien für die Probanden

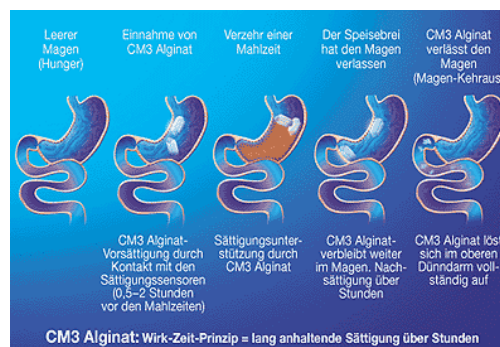
### 3.1.2 Die Sättigungskomprimat MatriCur® und CM3-Alginat®

Bei den verwendeten Sättigungskomprimaten MatriCur® und CM3-Alginat® handelt es sich um CE-zertifizierte Medizinprodukte. Sie stehen beispielhaft für eine Gruppe von Produkten, die sich laut Herstellerangaben das gleiche Wirkprinzip zunutze machen. Nach Einnahme der Präparate komme es zu einer Volumenexpansion im Magen, verbunden mit

einem empfundenen Sättigungsgefühl. Spezifische Nebenwirkungen der Präparate auf Kollagenbasis seien im Moment laut den Herstellern nicht bekannt. Nach einer Verweildauer im Magen soll sich das Präparat vollständig im oberen Magen-Darm-Trakt auflösen. Das Auflösungsvermögen ist von dem pH-Wert des umgebenden Milieus abhängig. In vitro Messungen konnten zeigen, dass bei einem pH-Wert von 1,2 bis 3,2 mit einer fast vollständigen Auflösung nach fünf Stunden zu rechnen ist. Ein eventueller Darmverschluss könne somit ausgeschlossen werden. Es gibt nur wenige Studien, die einen signifikant gewicht reduzierenden Effekt dieser expansionsfähigen Medizinprodukte aufzeigen konnten (Krakamp, Diefenbach et al. 2001).

### 3.1.2.1 Wirkprinzip: CM3-Alginat ®

Das in der Studie eingesetzte CM3-Alginat besteht aus dem pflanzlichen Inhaltsstoff Natrium Alginat, welcher aus der Meeresalge "Laminaria digitata" gewonnen wird. Die Kapseln sollen sich, nach Herstellerangaben, im Magen auflösen und zu einem weichen, gelartigen Körper expandieren. Während einer Verweildauer von 6-8 Stunden sollen sie über den Volumenzuwachs ein Sättigungsgefühl signalisieren. Gelangt das Alginat im Anschluss in den Dünndarm, so löse es sich hier aufgrund des basischen Milieus vollständig auf. Eine Kapsel des Präparates enthält folgende pharmazeutisch wirksame Bestandteile: Aluminium-trichlorid, Calciumchlorid und Natriumalginat. Außerdem zählen Hypromellose sowie Titandioxid zu den Bestandteilen (Angaben des Herstellers).



**Abb. 3.2:** Das Wirkprinzip des CM3 Alginats<sup>1</sup>

<sup>1</sup> vgl. A+G Lifescience GmbH. (2007). "CM3 Homepage." Retrieved 19.05., 2007, from <http://www.cm3.de/produkt.htm>.

### 3.1.2.2 Wirkprinzip: MatriCur ®

MatriCur ® (CE 0482) besteht aus Kollagen. Das Kollagen wird durch Gefriertrocknung entwässert und komprimiert. Die Flüssigkeitsaufnahme von Wasser oder Tee führe, laut Herstellerangaben, zu einer Ausdehnung des kollagenen Netzwerks (der Matrix) um etwa das 18 fache der ursprünglichen Form. Durch Einnahme von ein bis zwei Komprimaten mit etwa 300-400 ml Wasser, eine halbe Stunde vor der Hauptmahlzeit, komme es durch die Ausdehnung der Kollagenschwämmchen zu einer sanften Magendehnung mit dem Ergebnis eines Sättigungsgefühls. Das Sättigungsgefühl solle nach etwa 20 Minuten eintreten und mehrere Stunden anhalten. Nach etwa 6-8 Stunden würden die Kollagenkomprimatate durch Proteasen vollständig verdaut (Herstellerangaben).



**Abb. 3.3:** Das kollagene Netzwerk von MatriCur® in einer rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme.

### 3.1.2.3 Versuchstag ohne Komprimat

Jeder Patient dient seiner eigenen Kontrolle. Der Tag, an dem die Probanden kein Komprimat bekommen, dient daher der Erfassung der physiologischen Parameter, die im Anschluss mit denen, nach Einnahme eines Sättigungskomprimats gemessenen, verglichen werden können.

### 3.1.3 Ablauf der Untersuchung

Die Durchführung der Untersuchungen sowie die Datenerhebung fanden in der Abteilung Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie im Labor für Neurogastroenterologie & Motilität des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg statt. Zwanzig gesunde Probanden wurden an drei Tagen in randomisierter Reihenfolge über eine Zeitspanne von sieben Stunden untersucht. Die Tage unterschieden sich in der Weise, dass die Probanden an einem Tag vor dem Frühstück das Sättigungskomprimat der Marke MatriCur zu sich nahmen, an einem anderen Tag das Sättigungskomprimat der Marke CM3 und

einmal kein Komprimat erhielten. Die Probanden nahmen an den Versuchstagen mit Komprimat drei Kapseln zu sich, deren Inhalt sie nicht kannten. Der weitere Ablauf war an allen Tagen identisch.

Die Teilnehmer wurden zu den Versuchstagen nach einer Fastenperiode von zwölf Stunden am Morgen um 7 Uhr nüchtern erwartet. Die Probanden wurden über den Versuchsablauf und die einzusetzenden Sättigungskomprimata aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis über die Versuchsteilnahme in Form ihrer Unterschrift. Jeder Versuchsteilnehmer konnte die Untersuchungen jederzeit und ohne Grund abbrechen und würde somit von der Studie ausgeschlossen werden. Für die Zubereitung der Testmahlzeit wurde das Eigelb von dem Eiweiß getrennt. Das für die Messung der Magenentleerungszeit notwendige C13 – Octanoat wurde unter das Eigelb gegeben und anschließend mit dem Eiweiß verrührt. Das Gemisch wurde mit etwas Butter zu einem Spiegelei gebraten. Gleich zu Beginn wurden die ersten beiden Atemgasproben zur Bestimmung der individuellen Magenentleerungsfraction genommen. In eine Unterarmvene wurde eine Verweilkanüle (Braunüle®) gesetzt, die der Entnahme von 10ml Blutproben diente. Um 7:30 Uhr wurde die erste Blutprobe entnommen, zeitgleich fand die Abfragung des subjektiven Sättigungsgefühls über die visuelle Analogskala statt. Um 7:40 Uhr erfolgte die Einnahme von 3 Kapseln Sättigungskomprimat mit jeweils 200 ml Wasser. Am Kontrolltag fand entsprechend keine Komprimateinnahme statt und die Probanden erhielten lediglich 200ml Wasser. Um 8:00 Uhr nahmen die Versuchsteilnehmer innerhalb von 10 Minuten die Testmahlzeit mit 150ml Wasser zu sich. Die Testmahlzeit bestand aus einem mittelgroßen Spiegelei, einem Brötchen und 5g Margarine (vgl. hierzu Abschnitt 1.4).

### **3.1.3.1 Gastrale Motilität**

Vor Aufnahme der standardisierten Testmahlzeit gaben die Probanden Atemgasproben ab (0-Werte) die jeweils in einem Atemgasbeutel aufgefangen wurden. Die aufgefangene Atemluft diente der Bestimmung der „baseline-Werte“ des C13 gebundenen Kohlenstoffs in der Ausatemluft. Nach Aufnahme der, mit 100 µl (91 mg) C13 – Octanoat markierten, Testmahlzeit wurden über einen Zeitraum von 6 Stunden 24 Atemgasproben in Probenaufnahmebeuteln (Tegobag, Tessoraux GmbH, Bürstadt, 1300 ml) in Zeitabständen von je 15 Minuten genommen. Zur Entnahme von Atemgasproben wurden die Probanden gebeten, tief einzusatmen, kurz den Atem anzuhalten und dann langsam und gleichmäßig in den Atemgasbeutel auszusatmen, bis dieser vollständig gefüllt war. Die Messung der insgesamt 26 Atemgasproben erfolgte direkt nach Abschluss der vollständigen Probenentnahmen. Zur Bestimmung des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Isotopenverhältnisses wurden die Atemgasbeutel an einen NDIRS-Analysator angeschlossen (InfraRot Isotopen Analysator (IRIS); Wagner Analysen Technik, Bremen, Germany).



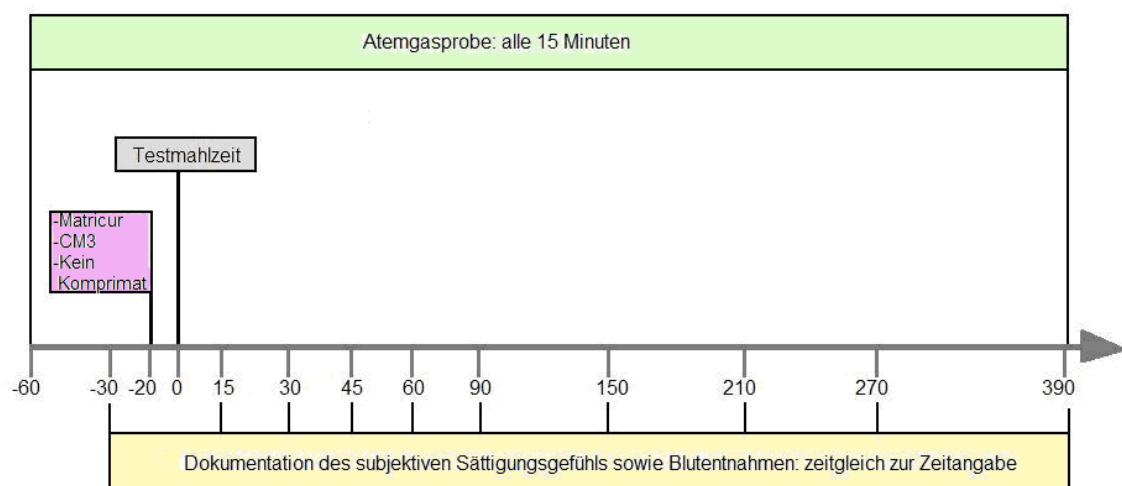
### 3.1.3.2 Plasmapeptide CART und Ghrelin

Während der Testphase erfolgte zu den Zeitpunkten -30, 15, 30, 45, 60, 90, 150, 210, 270 und 390 Minuten jeweils eine Blutentnahme von 10ml über eine Verweilkanüle in ein EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) -Röhrchen. Die Proben wurden auf Eis gelagert und am Ende des jeweiligen Versuchstages direkt bei 4°C 15 Minuten mit 4000 Umdrehungen zentrifugiert. Der gewonnene Plasmaanteil wurde bei -80 °C eingefroren. Die Konzentrationsbestimmung der Plasmapeptide CART und Ghrelin erfolgte im Anschluss über einen kommerziellen Radioimmunoassay (RIA) in dem Forschungsbereich des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie.

### 3.1.3.3 Das individuelle Sättigungsempfinden

Die Abfragung des subjektiven Sättigungsgefühls fand immer zeitgleich zur Blutentnahme statt und die Dokumentation erfolgte anhand einer visuellen Analogskala (VAS).

### 3.1.3.4 Grafische Darstellung des Versuchsablaufs



**Abb. 3.4:** Darstellung der zeitlichen Zusammenhänge während der Probenentnahmen

## 3.2 Auswertung der Studie

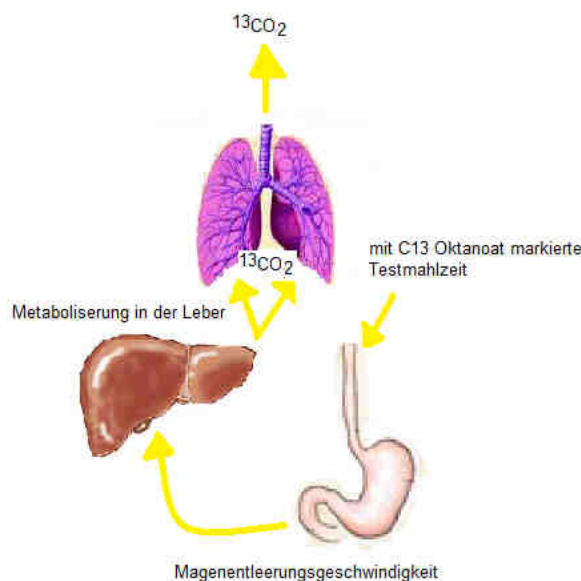
Die Daten der Atemgasanalyse zur Bestimmung der Magenentleerungszeit wurden ebenso wie die Daten der Serenproben und der visuellen Analogskalen anonymisiert, computergestützt gespeichert und automatisch ausgewertet.

### 3.2.1 C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtest

Zur Untersuchung der Magenentleerungszeit nach fester Nahrungsaufnahme diene in dieser Studie der C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtest. 1993 beschrieben Ghooos und Kollegen erstmalig die Messung der Magenentleerung über den C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtest als noninvasives Messverfahren (Ghooos, Maes et al. 1993). Dieses schmerzfreie Messverfahren ohne Strahlenbelastung hat sich seitdem als ein Standardverfahren zur Erfassung der Magenentleerung anhand einer Testmahlzeit etabliert. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft sind keine Nebenwirkungen oder Risiken dieses Diagnoseverfahrens bekannt. (vgl. z.B. Kachi, Shirasaka et al. 2006; vgl. z.B. Matsumoto, Yoshimura et al. 2007).

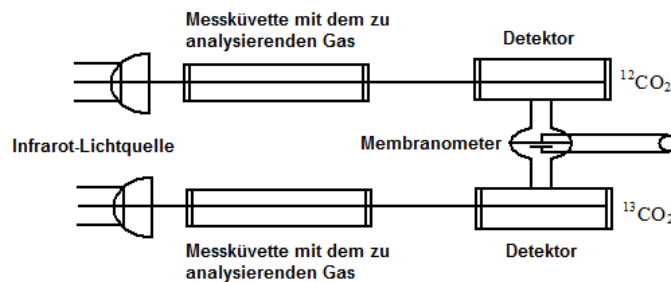
#### 3.2.1.1 Prinzip des C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtests

C<sub>13</sub>-Oktansäure ist eine mittelkettige Fettsäure und enthält ein stabiles Kohlenstoffisotop. Sie bindet gut an das Eigelb der Testmahlzeit und kann so den Magen passieren. Nach duodenaler Absorption wird sie auf hepatischem Weg zu <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> oxidiert und kann damit im Anschluss im Exhalat erfasst werden. Hierbei korreliert der Anstieg des <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Wertes in der Atemluft mit der Geschwindigkeit, mit welcher die markierte Testmahlzeit den Magen verlässt. Der zeitliche Anstieg des <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Gehaltes in der Atemluft kann daher als indirekter Parameter der Magenentleerungszeit verwendet werden (Pfaffenbach, Wegener et al. 1995). Stabile Isotope - wie z.B. <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> - kommen in der täglichen Nahrung vor und sind gesundheitlich absolut unbedenklich.



**Abb. 3.5:** C<sub>13</sub>-Oktansäure Verstoffwechselung

Die Infrarot-Absorptionspektroskopie (NDIR = nicht disperses Infrarot) wird zur Bestimmung von Gasen in der Luft eingesetzt. Die Absorptionsspektren von  $^{13}\text{CO}_2$  und  $^{12}\text{CO}_2$  sind fast vollständig voneinander getrennt. Daher sind Interferenzen vernachlässigbar. Ein Detektor, erkennt die Wellenlänge, bei denen das zu messende Gas absorbiert, und erlaubt somit eine Konzentrationsbestimmung.



**Abb. 3.6:** Schema der NDIR Messeinheit

### 3.2.1.2 Messung der gastral Motilität

Die Messung des Isotopenverhältnisses  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  im  $\text{CO}_2$  Gehalt des Exhalats wurde mit einem Infrarot-Isotopen-Analysator durchgeführt. Es handelt sich dabei um ein isotopelektives, nicht-dispersives Infrarotspektrometer der Firma Wagner Analysen Technik Vertriebs-GmbH D-27726 Worpswede.

Zur Messung wurden je 8 Atemgasbeutel an die entsprechenden Schlauchstutzen des Gerätes angeschlossen. Die Atemluft wird durch eine Membranpumpe in das Innere der Messzellen befördert. Eine Beutelfüllung reicht für zwei Bestimmungen des Isotopenverhältnisses  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ . Die Dauer einer Messung von 8 Atemgasbeuteln beträgt ca. 16 Minuten. Die Ergebnisse der Atemgasanalyse wurden automatisch mit Hilfe eines Computerprogramms errechnet (zum Algorithmus vgl. folgenden Abschnitt).

### 3.2.1.3 Berechnung der Magenentleerungszeit

Die Konzentration des zu messenden Gases wird aus der Differenz der Absorption des eingestrahnten Lichtes in einer Referenzgaszelle und der Messgaszelle bestimmt. R bezeichnet hierbei das Isotopenverhältnis  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  in einer Probe. Mit  $R_S$  wird das Verhältnis in einer Probe S und mit  $R_{\text{PDB}}$  das Verhältnis in der internationalen Standardprobe aus dem PeeBeeBelemnite Massiv (in South Carolina / USA) bezeichnet (Craig 1957). Der Wert Delta berechnet sich wie folgt:

$$\delta_s = \left( \frac{R_s}{R_{PDB}} - 1 \right) * 1000 [\text{‰}]$$

In der Atemgasanalyse werden die Konzentrationsunterschiede im Atemgas der Proben nach Aufnahme der Testmahlzeit ( $\delta_s$ ) auf die vor Versuchbeginn genommenen „baseline-Werte“ ( $\delta_o$ ) bezogen. Daraus ergibt sich der Wert „Delta over baseline“ (DOB).

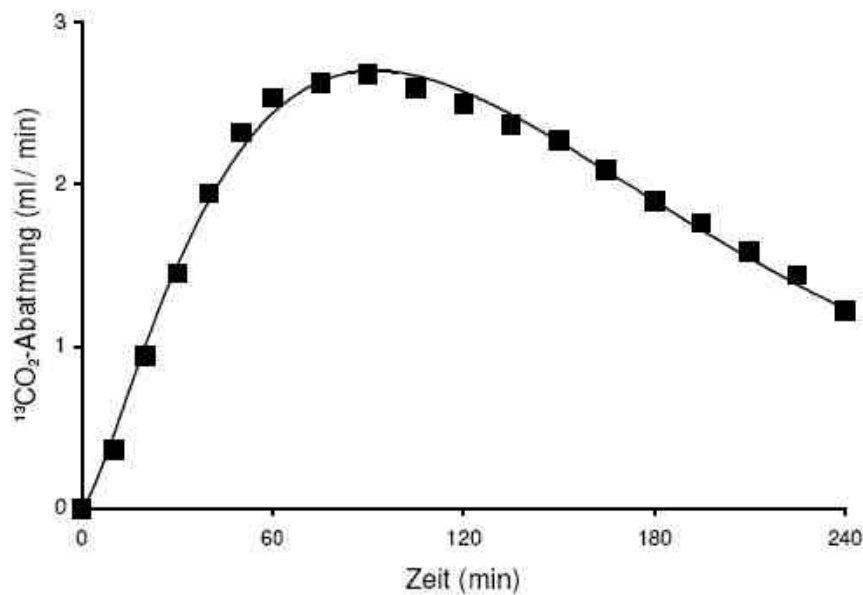
$$\text{DOB} = \delta_s - \delta_o$$

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung wird durch die prozentuale Wiederfindungsrate (percental detection rate - PDR) wiedergegeben. Die PDR beschreibt das prozentuale Verhältnis der Konzentration von  $^{13}\text{CO}_2$  in der Atemluft zu dem  $^{13}\text{CO}_2$  Gehalt der aufgenommenen Initialdosis.

Für PDR gilt:

$$PDR [\% \text{ } ^{13}\text{C Dosis} / h] = \left[ \frac{[(\delta_t : 1000 + 1) * R_{PDB}] : [((\delta_t : 1000 + 1) * R_{PDB}) + 1]}{[(\% ^{13}\text{C}_{\text{Substrat}} - \% ^{13}\text{C}_{t_o}) : 100 * (m / M) * n]} \right]$$

<b>% <math>^{13}\text{C}_{\text{Substrat}}</math></b>	% $^{13}\text{C}$ -Anreicherung im Substrat
<b>m</b>	applizierte Substratmenge
<b>M</b>	Molare Masse des Substrats [mg]
<b>N</b>	Anzahl der $^{13}\text{C}$ -Atome



**Abb. 3.7:** Verlauf der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> Abatmung

Abbildung 3.7 zeigt den typischen Verlauf der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> Abatmung über die Zeit (Schommartz 2002). Die kumulative PDR (cPDR) errechnet sich aus der PDR und beschreibt deren Entwicklung über die Zeit. Sie wird wie folgt errechnet:

$$cPDR_{t1+1} [\% \text{ } ^{13}\text{C kum. Dosis}_{(t1+1)}] = cPDR_{t1} + [(cPDR_{t1} + cPDR_{t1} + 1) : 2] \times (1 : n)$$

<b>N</b>	Anzahl der Atemgasproben
<b>t1</b>	Probenzeitpunkt t1

Als Berechnungsgrundlage für die CO<sub>2</sub> Abatmung wird die Formel nach Haycock angewandt (Haycock, Schwartz et al. 1978):

$$v[\text{CO}_2] = 5 \times 22,4 \times (\text{Körpergewicht}^{0,5378}) \times (\text{Größe}^{0,3964}) \times 0,024265 \text{ ml/min}$$

$v[\text{CO}_2]$  beschreibt die Geschwindigkeit der  $\text{CO}_2$ -Abatmung, ausgehend von einer  $\text{CO}_2$ -Produktion von 300 mmol pro  $\text{m}^2$  Körperoberfläche oder von einer  $\text{CO}_2$ -Produktion von 5 mmol pro min pro  $\text{m}^2$  Körperoberfläche. Daraus ergibt sich für die  $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung  $v[^{13}\text{CO}_2]$ :

$$v[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] - v[^{12}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] / (1 + 1/R)$$

Die Menge des natürlich abgeatmeten  $^{13}\text{CO}_2$  wird für die Dauer des Atemtests konstant gesetzt und durch die „baseline - Probe“ bestimmt. Die durch die applizierte  $^{13}\text{C}$ -markierte Oktanoatsäure verursachte Steigerung der  $^{13}\text{CO}_2$ -Abatmung wird als Differenz gegenüber diesem Null-Wert bestimmt. Daraus ergibt sich:

$$v[^{13}\text{CO}_2] - v_0[^{13}\text{CO}_2] = v[\text{CO}_2] \times (R - R_0) : ((1 + R) \times (1 + R_0))$$

Die zu bestimmende Magenentleerungszeit wird durch die Parameter  $t_{\text{LAG}}$ ,  $t_{1/2}$  und GEC charakterisiert.

<b><math>t_{\text{LAG}}</math></b>	Zeit der maximalen Entleerungsgeschwindigkeit
<b><math>t_{1/2}</math></b>	Zeit, wann die Hälfte des Substrates metabolisiert worden ist
<b>GEC</b>	Gastric emptying coefficient = beschreibt das Tempo des Starts der Magenentleerung

Mit Hilfe einer nicht lineare Regression werden die Werte der Konstanten a, b, c, m, k und  $\beta$  an die empirisch gefundenen Werte von PDR und cPDR angepasst (Schmidthaus 1999). Dafür wird der prozentuale Anteil der verabreichten Dosis PDR, die pro Stunde ausgeatmet wird, durch

$$PDR = at^b e^{-ct}$$

errechnet. Der prozentuale kumulative Anteil cPDR des wieder gefundenen  $^{13}\text{CO}_2$  in Abhängigkeit der verabreichten Dosis kann durch die Gleichung

$$cPDR = m(1 - e^{-kt})^\beta$$

beschrieben werden. Aus der Ableitung dieser Gleichung ergibt sich eine weitere Funktion für PDR:

$$PDR = mk\beta e^{-kt} (1 - e^{-kt})^{\beta-1}$$

Mit Hilfe dieser Funktion lässt sich der Verlauf der  $^{13}\text{CO}_2$  Abatmung sehr gut darstellen. Damit lassen sich unter Berücksichtigung der von Ghoo, Maes et al. angegebenen Regressionsgleichungen die einzelnen Atemtestparameter wie folgt errechnen (Ghoo, Maes et al. 1993):

$$t_{1/2} = \left( \left( -\frac{1}{k} \right) \ln(1 - 2^{-1/\beta}) - 66,09 \right) : 1,12$$

$$t_{LAG} = \left( \frac{1}{k} * \ln(\beta) - 60,30 \right) : 0,94$$

$$\text{GEC} = \ln(a)$$

#### 3.2.1.4 Zusammensetzung der Testmahlzeit

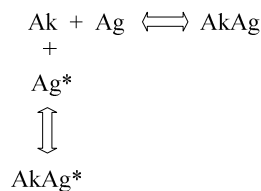
Um einen Vergleich mit anderen verwandten Studien zu gewährleisten, wurde für die Untersuchungen eine bisher häufig eingesetzte Testmahlzeit ausgewählt. Wie bereits oben beschrieben, beeinflussen die einzelnen Nahrungskomponenten sowie ihre Konsistenz die gastrale Motilität, was eine standardisierte Testmahlzeit für die Magenmotilitätsmessung notwendig macht. Die Testmahlzeit setzt sich aus einem mittelgroßen Ei, 60g Weißbrot, 5g Margarine und 150 ml Wasser zusammen. Der Gesamtkaloriengehalt beträgt damit 250 kcal, darin enthalten sind 14g Proteine, 26g Kohlenhydrate und 10g Fett. Der Marker von 100mg  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat wurde vor dem Braten in das Eigelb eingerührt. Die Probanden verzehrten die Testmahlzeit aufrecht sitzend innerhalb von zehn Minuten und befanden sich während der Untersuchungszeit in einer ruhenden Position.

### 3.2.2 Radioimmunoassay

Bei dem hier eingesetzten Radioimmunoassay handelt es sich um ein Standard Kit (Kat. Nr. RB 302) der Firma Euro-Diagnostica.

#### 3.2.2.1 Prinzip des Radioimmunoassays

Der Radioimmunoassay dient der Erfassung von Peptidkonzentrationen in Serumproben. Dieser Methode liegt eine immunochemische Reaktion zu Grunde, bei der ein radioaktiv markierter Stoff mit einem nicht markierten Stoff um Bindungsstellen an einem Rezeptor konkurriert. Die Reaktion kann wie folgt dargestellt werden:



Ak stellt den Antikörper da, der entweder mit  $\text{Ag}^*$ , dem markierten Antigen, oder aber mit  $\text{Ag}$ , dem unmarkierten Antigen, eine Verbindung eingehen kann. Gemessen wird der Anteil des markierten Antigens.

In der Praxis wird zunächst eine Standardkurve erstellt, indem zu dem Gemisch aus Antikörper und markiertem Antigen eine definiert ansteigende Menge eines bekannten Standard Peptids zugeführt wird. Wird im Anschluss das Standardpeptid durch das Peptid der Serumprobe ersetzt, kann anhand der Standardkurve die Konzentration des zu messenden Peptids abgelesen werden.

Die Markierung des Antigens erfolgt, indem an eine Aminosäure des Peptids im Antigen (immunogenes Protein) das radioaktive Isotop Jod<sup>125</sup> gebunden wird. Es ist die Jod Konzentration, die am Ende des Assays gemessen werden kann.

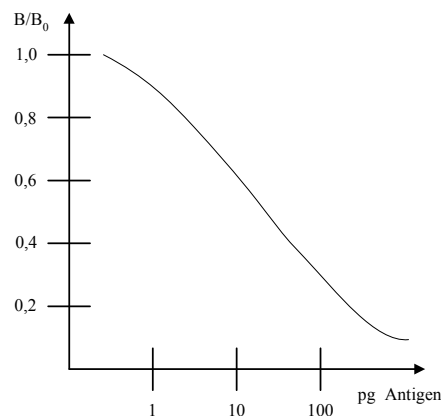
Den Antikörper erzeugen Tiere, die zuvor mit dem Antigen gespritzt wurden. Gewünscht ist eine besonders hohe Spezifität des Antikörpers, damit er außer mit dem gewünschten Antigen X keine Bindung zu anderen Peptiden in der Serumprobe eingeht. Um andere Bindungen möglichst zu unterbinden, durchläuft jeder Antikörper eine Vielzahl an Versuchsreihen mit allen möglichen Substanzen aus den Serumproben.

Nach der Inkubationszeit, in der sich der Antigen-Antikörper-Komplex bildet, muss von ihm das überschüssige, freie Antigen getrennt werden. Da der Komplex wesentlich schwerer ist, kann grundsätzlich jede molekulargewichtstrennende Methode zur Anwendung kommen. In dieser Studie wurde das Antiserum von einem Kaninchen gewonnen. Die ent-



stehenden Komplexe sind so schwer, dass sie problemlos in einer Zentrifuge getrennt werden können.

Messgröße ist die gebundene Aktivität. Diese kann entweder aus der Messung der radioaktiven Komplexe („bound“) oder aber der freien Aktivität („free“), also der nicht gebundenen radioaktiv markierten Antigenaktivität gewonnen werden. Man bezieht jede Probe auf die Aktivität der Probe, die nur markiertes Antigen und den Antikörper enthält ( $B_0=100\%$ ). Es werden also alle Messwerte in  $B/B_0$  ausgedrückt (Patrono and Bartalena 1987).



**Abb. 3.8:** Beispiel einer Standardkurve

Bei der mathematischen Auswertung der Standardkurve ist darauf zu achten, dass insbesondere im Bereich der sehr niedrigen und sehr hohen Konzentration keine analytische Kurve zu erwarten ist. Im für die Analyse wichtigen mittleren Bereich kann allerdings nach Umformungen von einem annähernd linearen Verlauf ausgegangen werden.

### 3.2.2.2 Messung der Peptidkonzentration von CART und Ghrelin

Die Messung der Peptidkonzentration dauerte insgesamt 4 Tage. Der Ablauf war für beide Peptide identisch. Für jedes Peptid wurde ein unterschiedlicher Radioimmunoassay mit dem jeweils entsprechenden Antigen angewandt.

- Tag 1:

Zunächst wurde der RIA Puffer aus 50ml Pufferkonzentrat und 150ml destilliertem Wasser angesetzt. Dann wurden  $12,8\text{ }\mu\text{g}$  des lyophilisierten Standard-Peptids in 1ml des Puffers gelöst, um hieraus anschließend eine Standardkurve zu erstellen. Außerdem wurde das lyophilisierte spezifische Antiserum (Rabbit) in 13ml des Puffers gelöst. Nach vorgegebenem Ansatzprotokoll (vgl. Abb. 3.3.) wurden 75 Eppendorf Röhrchen vorbereitet. Es wurden  $200\mu\text{l}$  des Puffers in zwei NSB (nicht

spezifische Bindung) Röhrchen und 100µl des Puffers in zwei TB (Totale Aktivität) Röhrchen gegeben. Nach vorgegebener Verdünnungsreihe (vgl. Abb. 3.5.) wurde eine Standardkurve erstellt. 100µl der Standardreihe wurde in die Röhrchen 7-22 pipettiert.

Erstellen der Standardkurve:

Röhrchen	Probe	RIA-Puffer	Anzahl des Standard-Peptids in der RIA Reaktion
	12,8µg StandardPeptid	1.0ml	---
<b>0</b>	100 µl	900 µl	---
<b>A</b>	100 µl	900 µl	128pg/Tube
<b>B</b>	500 µl	500 µl	64pg/Tube
<b>C</b>	500 µl	500 µl	32pg/Tube
<b>D</b>	500 µl	500 µl	16pg/Tube
<b>E</b>	500 µl	500 µl	8pg/Tube
<b>F</b>	500 µl	500 µl	4pg/Tube
<b>G</b>	500 µl	500 µl	2pg/Tube
<b>H</b>	500 µl	500 µl	1pg/Tube

**Tab. 3.3:** Verdünnungsreihe der Standardkurve

Im weiteren Verlauf wurden von den Serenproben je 100µl in die Probenröhrchen des RIA-Ansatzes gegeben. Dann wurden 100µl des ersten Antikörpers (Rabbit anti-peptid serum) zugegeben, anfangend mit den Röhrchen TB 1 und 2 bis zur letzten Probe in jedes Röhrchen. Alle Proben wurden geschüttelt und bei 4 °C im Kühlschrank für 16-24 Stunden inkubiert.

- Tag 2:

Am zweiten Tag wurden 1,5 µCi des lyophilisierten <sup>125</sup>I-Peptids (entsprechend einmal Ghrelin und einmal CART) in 13ml des RIA Puffers gelöst. Die Konzentration der Lösung sollte im Bereich zwischen 8.000-10.000 cpm/100µl liegen. 100µl des markierten Antigens wurde in alle Röhrchen gegeben. Alle Proben wurden geschüttelt und lagerten bei 4 °C im Kühlschrank abgedeckt für eine Inkubationszeit von 16-24 Stunden.

- Tag 3:

Am dritten Tag wurde das lyophilisierte IgG Antiserum (Goat Anti-Rabbit) in 13 ml des RIA Puffers gelöst. Ebenso wurde das normale Rabbit Serum in 13 ml des Puffers gelöst. Von beiden Lösungen wurde je 100µl in jedes Röhrchen außer den beiden TC Röhrchen gegeben. Alle Proben wurden geschüttelt und bei Raumtemperatur für 90 Minuten inkubiert. Danach wurden 500µl des Puffers in jedes Röhr-

chen unter Ausschluss der beiden TC Röhrchen gegeben. Alle Proben, ausgenommen der beiden TC Proben, wurden bei 3.000 rpm und 4 °C für 20 Minuten zentrifugiert (2400 rpm, Zentrifuge ROTIXA 120R, Firma Hettich aus Tuttlingen). Der flüssige Überstand wurde vorsichtig abgegossen und das verbleibende Pellet wurde im Gamma Counter (1277 Gamma Master; Firma Wallac) gemessen.

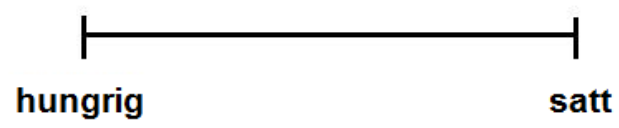
Röhrchen	Inhalt	RIA-Puffer	Standard	1.Antikörper	125I-Peptid
<b>TC 1 und 2</b>	Totalaktivität				100µl
<b>NSB 1 und 2</b>	Nicht-spezifische Bindung	200µl			100µl
<b>TB 1 und 2</b>	Totale Bindung	100µl		100µl	100µl
<b>7 und 8</b>	H Standard		100µl	100µl	100µl
<b>9 und 10</b>	G Standard		100µl	100µl	100µl
<b>11 und 12</b>	F Standard		100µl	100µl	100µl
<b>13 und 14</b>	E Standard		100µl	100µl	100µl
<b>15 und 16</b>	D Standard		100µl	100µl	100µl
<b>17 und 18</b>	C Standard		100µl	100µl	100µl
<b>19 und 20</b>	B Standard		100µl	100µl	100µl
<b>21 und 22</b>	A Standard		100µl	100µl	100µl
<b>23 und 24</b>	Probe 1		100µl	100µl	100µl
<b>25 und 26</b>	Probe 2		100µl	100µl	100µl
<b>27 und 28</b>	Probe 3		100µl	100µl	100µl
<b>Etc.</b>	Etc.		Etc.	Etc.	Etc.

NSB: nicht spezifische Bindung, TB: Totale Bindung, TC: Totalaktivität

**Tab. 3.4:** Ansatzprotokoll

### 3.2.3 Visuelle Analogskala

Eine visuelle Analogskala dient der Messung subjektiver Empfindungen (vgl. Abb. 3.9). In dieser Studie diente sie der Ermittlung des subjektiven Hungergefühls beziehungsweise des Sättigungsgrads. Es handelt sich um eine 100mm lange Linie, deren Endpunkte jeweils die Extremzustände hungrig oder satt darstellten. Das subjektive Empfinden wurde durch ein Kreuz auf der Linie dargestellt.



**Abb. 3.9:** Visuelle Analogskala

## 4 Ergebnisse

Die Studie konnte wie geplant mit allen 20 Probanden vollständig durchgeführt werden. Bei einem Patienten konnte am 2. Versuchstag kein intravenöser Zugang gelegt werden. Um stressbedingten Einfluss auf die Magenmotilität zu vermeiden, wurde von weiteren Versuchen abgesehen. Somit konnten an diesem Tag nur das subjektive Sättigungsgefühl und die Magenentleerung gemessen werden.

### 4.1 Subjektives Sättigungsgefühl

Das subjektive Sättigungsgefühl wurde anhand der visuellen Analogskala (vgl. Abb. 3.7) zu den identischen Zeitpunkten abgefragt, wie auch die Blutproben entnommen worden sind (vgl. Abschnitt 3.1.3). Die Kreuze der Probanden auf der visuellen Analogskala wurden in eine ordinale Skala von 1 (maximaler Hunger) bis 10 (vollständige Sättigung) übertragen. Dafür wurde die 10 Zentimeter lange Skala in zehn gleiche Bereiche eingeteilt und jedes Kreuz somit einem Bereich respektive Wert zugeteilt. In Tab. 4.1 sind die durchschnittlichen Werte der subjektiven Sättigungsgefühle der Probanden über die zehn Messzeitpunkte dargestellt.

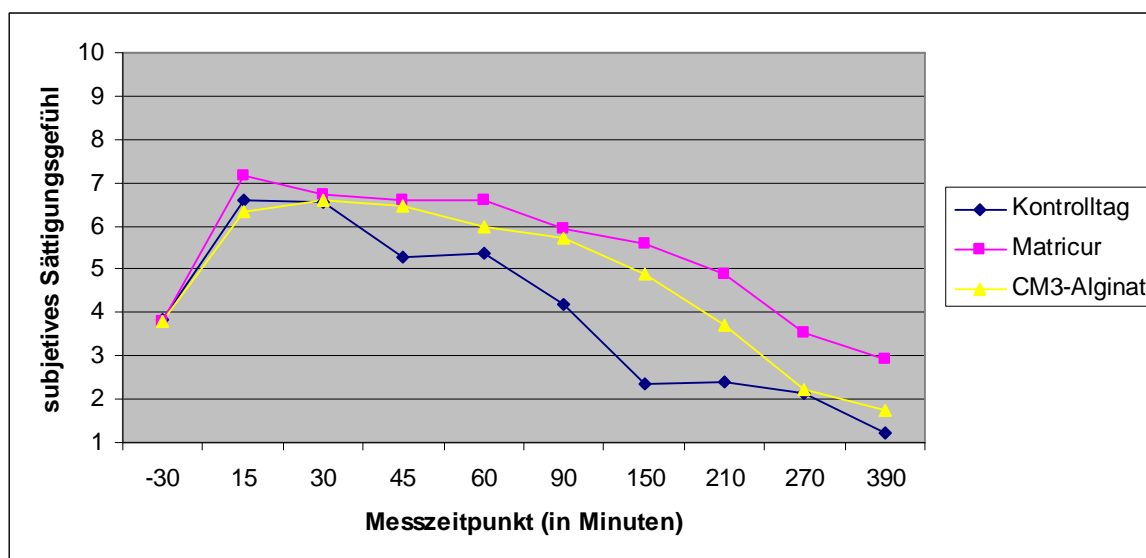
Messzeitpunkt (min)	Kontrolltag	Matricur	CM3-Alginat
-30	3,86	3,79	3,78
15	6,61	7,15	6,35
30	6,55	6,73	6,58
45	5,29	6,60*	6,47*
60	5,36	6,61*°	5,98*
90	4,21	5,95*	5,73*
150	2,35	5,57*°	4,89*
210	2,39	4,87*°	3,69*
270	2,14	3,55*°	2,23
390	1,22	2,94*°	1,76

\* signifikant auf dem Niveau 0,05 vs. Kontrolltag  
 ° signifikant auf dem Niveau 0,05 vs. CM3

**Tab. 4.1:** Durchschnittliches subjektives Sättigungsgefühl

Wie aus Abb. 4.1 gut ersichtlich wird, ließ sich in der ersten Stunde der Untersuchung (von Messzeitpunkt von 30 Minuten vor der Testmahlzeit bis 30 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit) kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Versuchstagen ermitteln. Ab 75 Minuten nach dem Start der Untersuchungen wurde ein signifikant stärkerer

Anstieg des subjektiven Sättigungsgefühls am Kontrolltag gegenüber den beiden Versuchstagen mit Einnahme eines Sättigungskomprimats beobachtet. Hierbei scheint das Alginatkomprimat Matricur eine noch stärkere Wirkung auf das subjektive Sättigungsgefühl zu haben als das Kollagenprodukt CM3. So konnte für die Messzeitpunkte bei 60 Minuten sowie von 150 bis 390 Minuten ein signifikant gesteigertes Sättigungsgefühl von Matricur gegenüber dem CM3-Alginat ermittelt werden (vgl. Tab. 4.1). Für Matricur konnte eine signifikante Steigerung des Sättigungsgefühls gegenüber dem Kontrolltag bis zum Ende der Untersuchung (nach 390 Minuten) festgestellt werden.



1 (maximaler Hunger) bis 10 (vollständige Sättigung)

**Abb. 4.1:** Verlauf des subjektiven Sättigungsgefühls

## 4.2 Magentleerungszeit

Die Magenentleerungszeit wurde auf Basis von 26 Atemgasproben (vgl. Abschnitt 3.1.3) computergestützt durch eine Software der Firma Wagner aus Bochum ermittelt. In Tab. 4.2 sind die Normwerte des gastroenterologischen Funktionslabors der Universitätsklinik Marburg / Gießen angegeben.

Exhalationsparameter	Mittelwert	Perzentile		Range	
		5 %	95 %	Minimum	Maximum
T <sub>1/2</sub> (min)	133,1	102,2	167,6	97,8	173,1
T <sub>lag</sub> (min)	92,5	102,2	167,6	97,8	173,1
GEC	3,5	3,0	4,4	2,8	4,7

**Tab. 4.2:** Normwerte der Magenentleerung des gastroenterologischen Funktionslabors Marburg / Gießen

Anhand der Normwerte des gastroenterologischen Funktionslabors und der Magenentleerungszeiten der Probanden am Kontrolltag (vgl. Tab. 4.3) lässt sich erkennen, dass es sich bei den Probanden um ein Normalkollektiv handelt. So weicht die durchschnittliche Magenentleerungszeit trotz der relativ geringen Probandenanzahl mit 123 Minuten am Kontrolltag nur 10,1 Minuten (oder ca. 7,5%) vom Normwert des Labors von 133,1 Minuten ab.

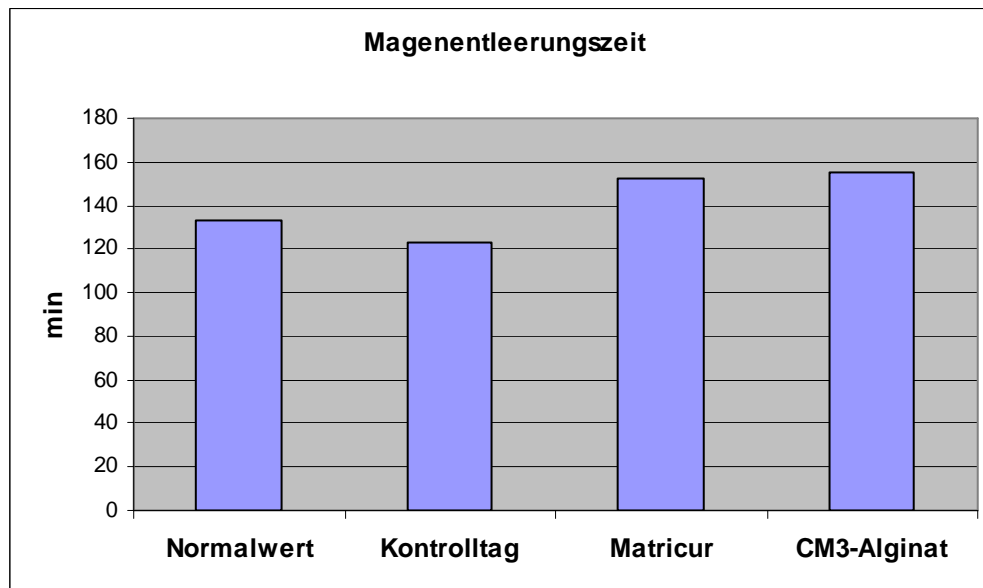
Die Magenentleerungszeiten der Probanden nach Einnahme eines Sättigungskomprimats weichen bei der Mehrzahl der Probanden signifikant von denen des Kontrolltages ab. Eine signifikante Abweichung vom Kontrolltag konnte im Fall von Matricur für 16 und im Fall von CM3-Alginat für 13 der 20 Probanden nachgewiesen werden (vgl. Tab. 4.3).

Proband	Kontrolltag			Matricur			CM3		
	T <sub>1/2</sub> (min.)	T <sub>lag</sub> (min.)	GEC	T <sub>1/2</sub> (min.)	T <sub>lag</sub> (min.)	GEC	T <sub>1/2</sub> (min.)	T <sub>lag</sub> (min.)	GEC
1	95	87	4,97	144*	120	2,79	166*	144	2,68
2	115	99	4,09	145*	95	2,55	146*	98	2,49
3	144	134	2,05	186*	136	2,16	173*	108	2,52
4	126	104	3,18	166*	107	2,41	172*	115	2,61
5	144	119	3,06	176*	137	2,56	186*	147	2,54
6	126	182	-2,07	161*	113	3,02	133	96	3,13
7	139	131	2,04	190*	123	2,36	208*	150	2,04
8	125	100	3,39	155*	104	3,13	109	82	3,67
9	90	81	5,82	169*	123	2,81	190*	129	2,70
10	125	101	3,51	127	98	3,40	161*	111	3,13
11	118	143	2,13	137*	102	3,05	173*	116	2,70
12	102	58	2,71	115*	82	3,30	145*	92	3,00
13	146	162	1,63	140	116	2,61	131	92	3,17
14	140	124	2,66	174*	132	2,62	163	130	2,55
15	137	112	3,10	139	93	3,09	194*	125	2,58
16	110	105	7,42	103	75	3,64	140*	106	3,28
17	98	81	4,18	158*	117	3,13	160*	113	2,97
18	111	112	2,63	144*	110	3,27	128	100	3,44
19	104	117	5,72	134*	90	3,20	96	75	3,86
20	164	144	2,12	186*	123	3,70	136	131	3,60

\* signifikant auf dem Niveau 0,05 vs. Kontrolltag

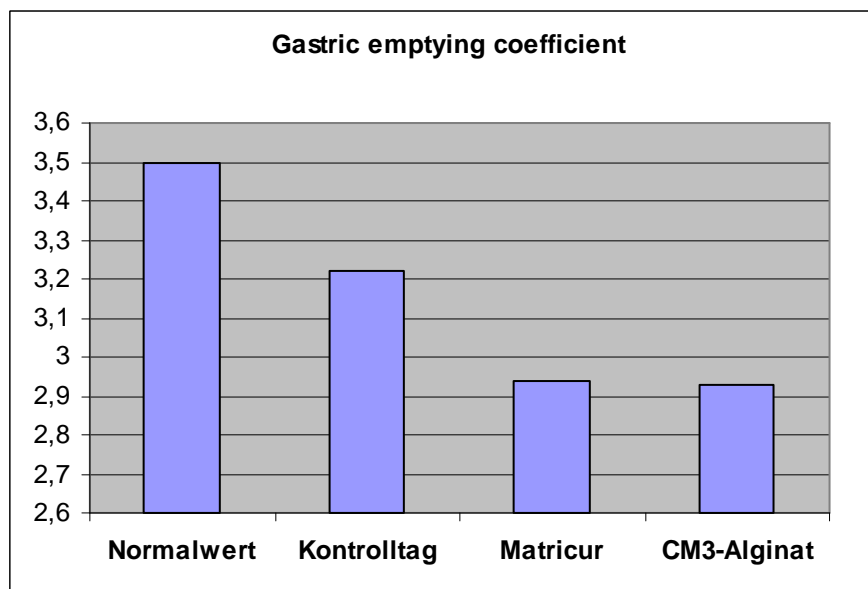
**Tab. 4.3:** Exhalationsparameter der Probanden

Vergleicht man die Mittelwerte der Magenentleerungszeiten der Probanden miteinander, so konnten signifikante Unterschiede zwischen Matricur (152 +/- 5,10 min) und dem Kontrolltag (123 +/- 4,98 min) sowie CM3-Alginat (155 +/- 6,46 min) und dem Kontrolltag festgestellt werden (vgl. Tab. 4.4 and Abb. 4.2). Zwischen Matricur und CM3-Alginat konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Auf Basis der Mittelwerte verlängerte Matricur bei den Probanden die Magenentleerungszeit um 29 Minuten (23,6 %) und CM3-Alginat um 32 Minuten (26,0 %) gegenüber dem Kontrolltag.



**Abb. 4.2:** Durchschnittliche Magenentleerungszeiten

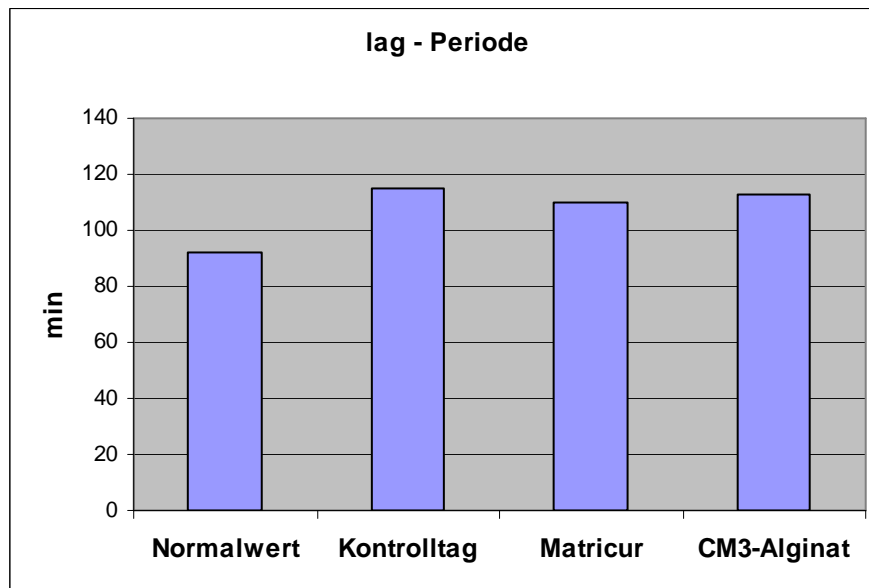
Simultan mit der Magenentleerungszeit ändert sich auch der Magenentleerungskoeffizient (gastric emptying coefficient - GEC), wobei hierbei keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden (vgl. Tab. 4.4 und Abb. 4.3).



**Abb. 4.3:** Durchschnittliche GEC Werte

Bei der lag-Periode konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Diese betrug beim Kontrolltag 115 Min. sowie bei Matricur-Einnahme 110 Min. und bei CM3-Einnahme 113 Min. (vgl. Tab. 4.4 und Abb. 4.4).





**Abb. 4.4:** Durchschnittliche lag-Perioden

	Kontrolltag	Matricur	CM3-Alginat
Mittelwert T $\frac{1}{2}$	123 min.	152* min.	155* min.
Mittelwert T <sub>lag</sub>	115 min	110 min	113 min
Mittelwert GEC	3,22 min	2,94 min	2,93 min
* signifikant auf dem Niveau 0,05 vs. Kontrolltag			

**Tab. 4.4:** Mittelwerte der Exhalationsparameter der Probanden

### 4.3 Ghrelin

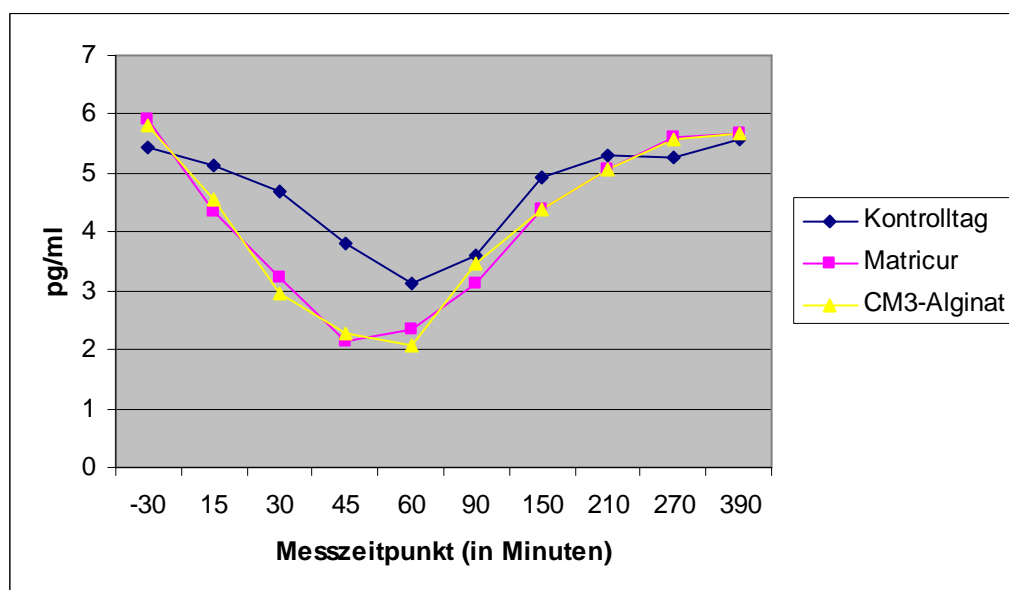
Der durchschnittliche Ghrelin-Spiegel der Probanden fiel an allen drei Versuchstagen kurz nach der Einnahme der Testmahlzeit deutlich ab und kehrte bis zum Ende des Versuchstages wieder auf das ursprünglichen Niveau zurück (vgl. Tab. 4.5). So betrug der Mittelwert über alle drei Versuchstage 30 Minuten vor Einnahme der Testmahlzeit 5,71 pg/ml und 390 Minuten danach 5,64 pg/ml. Für Matricur konnten für die Messungen von 15 bis 60 Minuten signifikante Unterschiede zum Kontrolltag festgestellt werden. Bei CM3-Alginat waren die Messungen von 30 bis 60 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit signifikant unterschiedlich.

Messzeitpunkt (min)	Kontrolltag (pg/ml)	Matricur (pg/ml)	CM3-Alginat (pg/ml)
-30	5,42	5,90	5,82
15	5,12	4,35*	4,56
30	4,69	3,24*	2,94*
45	3,82	2,14*	2,29*
60	3,12	2,34*	2,08*
90	3,59	3,12	3,46
150	4,92	4,39	4,39
210	5,31	5,08	5,08
270	5,27	5,59	5,56
390	5,56	5,68	5,68

\* signifikant auf dem Niveau 0,05 vs. Kontrolltag

**Tab. 4.5:** Durchschnittliche Ghrelin-Konzentration

Betrachtet man den grafischen Verlauf der Ghrelin-Konzentration in Abb. 4.5 so lässt sich erkennen, dass die Kurven für Matricur und CM3-Alginat nach der Einnahme der Testmahlzeit (bei 15 Minuten) deutlich stärker abfallen und sich erst ab 90 Minuten wieder ähnlich zur Kurve des Kontrolltages verlaufen. Wobei nach 15 Minuten nur die Ghrelin-Konzentration nach Einnahme von Matricur signifikant vom Kontrolltag abweicht.



**Abb. 4.5:** Entwicklung der Ghrelin-Konzentration

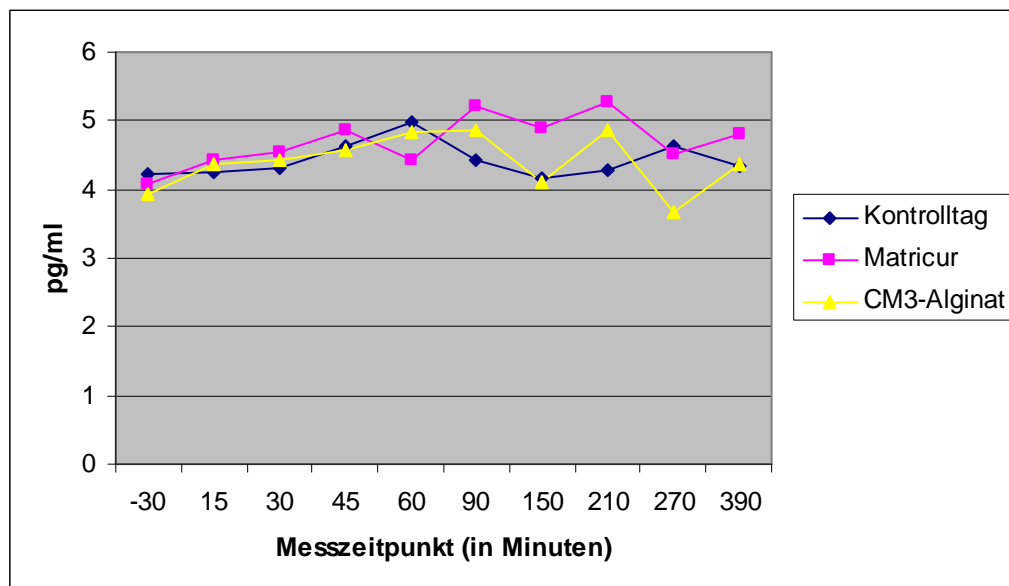
#### 4.4 CART

Die CART-Konzentration zeigt im Vergleich zur Ghrelin-Konzentration keine signifikanten Abweichungen gegenüber dem Kontrolltag. Der CART-Spiegel stieg an allen drei Versuchstag nach Einnahme der Testmahlzeit leicht an (vgl. Tab. 4.6).

Messzeitpunkt (min)	Kontrolltag (pg/ml)	Matricur (pg/ml)	CM3-Alginat (pg/ml)
-30	4,22	4,08	3,94
15	4,26	4,42	4,36
30	4,32	4,54	4,42
45	4,62	4,86	4,56
60	4,98	4,44	4,84
90	4,42	5,22	4,86
150	4,16	4,88	4,10
210	4,28	5,26	4,86
270	4,64	4,52	3,68
390	4,34	4,82	4,38

**Tab. 4.6:** Durchschnittliche CART-Konzentration

Ab 45 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit lässt sich kein einheitlicher Trend mehr erkennen (vgl. Abb. 4.6). So steigt und fällt die CART-Konzentration nach Einnahme von CM3-Alginat zweifach und verhält sich indifferent verglichen mit dem Kontrolltag. Nach der Einnahme von Matricur liegt der CART-Spiegel mit Ausnahme der Messzeitpunkte bei 30 Minuten vor Einnahme der Testmahlzeit sowie 60 und 270 Minuten nach Einnahme der Testmahlzeit über den Werten des Kontrolltages, wobei auch hier keine Signifikanzen festgestellt werden konnten.



**Abb. 4.6:** Entwicklung der CART-Konzentration

## **5 Diskussion**

Mit Matricur und CM3 wurden in der vorliegenden Studie zwei Sättigungskomprimata ausgewählt, die beispielhaft für den komplementären Therapieansatz in der Adipositasbehandlung stehen. Die seit 1999 rezeptfrei auf dem Markt erhältlichen Produkte sollen eine der sichersten Methoden zur Gewichtsreduktion darstellen. Bereits 2001 warnt jedoch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in einer Veröffentlichung vor möglichen Nebenwirkungen dieser Medizinprodukte. In einigen Fällen wurden Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, über Magenbeschwerden bis hin zum Verdacht auf Darmverschluss gemeldet (Medizinprodukte 2001). Die momentan noch ungeklärten Wirkmechanismen machen deutlich, dass diese Produkte lediglich im Rahmen eines überwachten Gewichtsmanagementprogramms eingesetzt werden sollten und keinesfalls der Eigenmedikation überlassen werden dürfen (Conze, Krones et al. 2003).

Laut Herstellerangaben bewirken die Komprimata durch eine Volumenzunahme im Magen, welche durch das Quellvermögen der Produkte in Kapselform erreicht werden soll, ein verstärktes Sättigungsgefühl. Der genaue Wirkmechanismus der Präparate wurde bisher in keiner Studie untersucht. Die bereits erwähnten, hohen individuellen Therapiekosten führen aus wirtschaftlicher Sicht, ebenso wie aus gesundheitlicher Sicht, aufgrund ungeklärter Wirkmechanismen, zur Frage der Effektivität dieser Präparate. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben einen ersten Hinweis darauf wie ein Teil des Wirkmechanismus der untersuchten Präparate aussehen könnte.

### **5.1 Methodendiskussion**

Für die hier vorgestellte Untersuchung wurden die bereits gut validierten Methoden des C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtest und des Radioimmunoassay verwandt.

#### **5.1.1 Messung der Magenentleerungszeit durch C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtest**

In der Vergangenheit wurden viele Verfahren zur Erfassung der Magenentleerungsgeschwindigkeit getestet. 1971 waren es Raskin und Kollegen, die erstmals Röntgenstrahlen in den Untersuchungen anwandten, um eine Magenentleerung sichtbar zu machen (Raskin 1971). Es werden die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie Ultraschall basierte Methoden zur Diagnostik vorgeschlagen (Marciani 2001; Darwiche 2003), zu denen jedoch noch keine validierten Studien vorliegen.

In dieser Studie wurde für die Messung der Magenentleerungszeit der C<sub>13</sub>-Oktansäureatemtest verwandt. Seit etwa 15 Jahren werden Atemtests als non-invasive Dia-

agnostik-Verfahren beispielsweise bei *Helicobacter Pylori* Infektionen und Laktose Unverträglichkeiten sowie für die Messung der Magenentleerungszeit eingesetzt. Als Goldstandard-Alternative hierzu ist die  $^{99}\text{Tc}$ -Funktions-Szintigraphie zu nennen, deren großer Nachteil jedoch in der Strahlenbelastung der Probanden liegt. Bereits Mitte der 90er Jahre verglichen Braden und Kollegen in einer Studie den  $\text{C}_{13}$ -Acetatatemtest mit dem etablierten Messverfahren der  $^{99}\text{Tc}$ -Funktions-Szintigraphie. Ihre Ergebnisse bewerteten den  $\text{C}_{13}$ -Oktansäureatemtest als ein reproduzierbares, non-invasives, strahlungsfreies Messverfahren und bestätigten damit die Ergebnisse aus einer Studie von Ghoo und Kollegen. (Braden, Adams et al. 1993; Ghoo, Maes et al. 1993). Die Sensitivität des Verfahrens liegt zwischen 63% und 100% und die Entdeckungsrate von Magenentleerungsstörungen beträgt zwischen 73% und 80% verglichen mit der  $^{99}\text{Tc}$ -Funktions-Szintigraphie (Zahn 2003). Zusätzlich dazu ist der  $\text{C}_{13}$ -Oktansäureatemtest einfach durchführbar, während es bei dem Verfahren der  $^{99}\text{Tc}$ -Funktions-Szintigraphie zu einem relativ großen apparativen und finanziellen Aufwand kommt. (Pfaffenbach, Wegener et al. 1995). Außerdem belegen in vitro Studien für die Bindungskraft der  $\text{C}_{13}$ -Oktansäure an Eigelb einen besseren Wert im Vergleich zu der Bindung des in der  $^{99}\text{Tc}$ -Funktions-Szintigraphie verwandten  $^{99\text{m}}$ -Technetiumkolloid (Ghoo, Maes et al. 1993).

Da es sich beim  $\text{C}_{13}$ -Oktansäureatemtest um eine indirekte Messmethode handelt, die aufgrund der Interferenz zwischen Magenentleerungskinetik und Postabsorptionsstoffwechsel des  $^{13}\text{CO}_2$  deutlich verzögerte Messwerte für die Entleerungsparameter liefert, musste eine deutlich über der tatsächlichen Magenentleerungszeit liegenden Studiendauer von 7 Stunden gewählt werden. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache kann der  $\text{C}_{13}$ -Oktansäureatemtest als geeignetes Verfahren zur Messung der Magenentleerungszeit nach Aufnahme einer festen Testmahlzeit bezeichnet werden und wurde daher in dieser Studie angewandt (Choi 1997).

Die Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (isotope ratio mass spectrometry, IRMS) ist ebenfalls ein gebräuchliches Messverfahren und wurde in der vorliegenden Studie zur Analyse von Atemgasproben angewandt. Die Atemgasproben des Verfahrens sind äußerst stabil und ermöglichen somit eine Lagerung der Proben über Monate. Der Nachteil des Verfahrens ist jedoch ein deutlich höherer Kostenaufwand durch aufwendige Apparaturen sowie die Notwendigkeit von besonders qualifiziertem Personal. Dieser steht jedoch im Schatten der hohen Qualität des Messverfahrens. Mehrere Studien belegen die vergleichbare Qualität beider Messverfahren (Braden, Adams et al. 1993; Koletzko, Haisch et al. 1995).

### **5.1.2 Bestimmung der Peptidkonzentration durch Radioimmunoassays**

Die Entnahme der Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentration gestaltet sich relativ einfach und erfordert einen geringen finanziellen Aufwand. Die Konzentrationsunterschiede von Peptidwerten im Plasma sind in Relation zum Sättigungsempfinden in der Literatur bereits ausführlich dargestellt. Sie eignen sich gut, um einen möglichen Einfluss der Komprimata auf die neuropeptiderge Regulation darzustellen. Zur Bestimmung der Peptidkonzentrationen in den Serenproben wurde ein konventioneller Radioimmunoassay angewandt. Es handelt sich bei dieser Methode um ein etabliertes Messverfahren in der klinischen Medizin. Die Methode des Radioimmunoassays (RIA) wurde erstmals 1957 von Berson and Yalow beschrieben (Berson and Yalow 1957). Mit der RIA Methode können Messungen von Peptid-Hormonen im Konzentrationsbereich von  $10^{-12}$  bis  $10^{-10}$  durchgeführt werden. Seit den 70iger Jahren des letzten Jahrhunderts findet diese Methode in immer mehr Gebieten der Medizin Anwendung wie zum Beispiel in der Pharmakologie, der Hämatologie, der Toxikologie oder der Onkologie (Patrono and Bartalena 1987). Es gibt im Moment keine einfachere Methode mit gleicher Qualität. Die gewünschte hohe Spezifität des Radioimmunoassays für das gesuchte Peptid wird vom Hersteller gewährleistet. Aufgrund der hohen Spezifität und dem zeitlichen Aufwand ist der konventionelle Radioimmunoassay einem selbst angesetzten RIA vorzuziehen. Das Assay-System hat eine hohe Sensitivität mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,3pmol/l. Der Variationskoeffizient, bezogen auf 5 Mittelwert- Proben, liegt bei 7,5%.

Bei dem hier eingesetzten Radioimmunoassay handelt es sich um ein Standard Kit der Firma Phoenix Europe GmbH, Viktoriastrasse 3-5, D-76133 Karlsruhe.

Aufgrund der hohen Sensibilität des Radioimmunoassays ist die exakte Einhaltung der Temperatur-, Inkubations- und Zeitangaben des Herstellers essentiell für die Validität der Ergebnisse.

## **5.2 Weitere Einflussfaktoren**

Weitere Einflussfaktoren wie physische Konstitution, körperliche Bewegung, Alter, BMI oder Geschlecht auf die Magenentleerung werden in vielen Studien kontrovers diskutiert. Einige Studien konnten einen Zusammenhang einzelner Parameter feststellen (Madsen 1992; Grybäck, Hermanson et al. 2000), während andere Untersuchungen keine Korrelationen fanden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in den meisten Studien unterschiedliche Untersuchungsverfahren zur Erfassung der Magenentleerungszeit angewandt wurden. Eine aktuelle Studie hat den Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf die Magenentleerung unter Anwendung des  $^{13}\text{C}$ -Atemtests untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass keine Kor-

relation zwischen der Magenentleerungszeit und dem Alter, Geschlecht oder BMI vorliegt. Diese Studie unterstützt die Auffassung, dass die Magenentleerung jedes einzelnen Individuums einem großen Unterschied unterliegt und keine Gruppenzuteilung sinnvoll erscheint (Hellmig, Von Schöniq et al. 2006).

Ebenso wird der Einfluss von körperlicher Bewegung auf die Magenmotilität in der Literatur unterschiedlich bewertet. So beschreibt beispielsweise eine Untersuchung eine Verlangsamung der Magenentleerungszeit nach hoher körperlicher Anstrengung (Mudambo, Leese et al. 1997). Während in einer anderen Studie geschlussfolgert wird, dass es durch geringe bis mittlere Aktivität zu keiner Änderung der Magenentleerungszeit kommt (Coenen, Wegener et al. 1992). So kann vermutet werden, dass der Unterschied der jeweiligen Aktivität bezogen auf Intensität und Dauer hierfür verantwortlich zu machen ist. Es lässt sich aber feststellen, dass der Trainingsstatus des einzelnen keinen Effekt auf die Magenentleerungszeit hat (Rehrer, Beckers et al. 1989).

Es gibt weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Magenentleerungszeit sowie das Sättigungs- beziehungsweise Hungergefühl nehmen können. So können sich zum Beispiel Vorlieben oder Abneigungen der Probanden für die einzelnen Bestandteile der Testmahlzeit auswirken. Ebenso ist das persönliche Hungergefühl oft von Gewohnheiten abhängig. Ein Proband der regelmäßig morgens um 7 Uhr frühstückt, kann ein anderes Hungerempfinden zeigen als ein Proband der zu dieser Zeit gewohnheitsmäßig keine Nahrung zu sich nimmt. Diese Faktoren könnten zu Varianzen in den Ergebnissen führen.

In der durchgeführten Untersuchung wurde versucht, den Einfluss dieser Faktoren durch eine Standardisierung der Abläufe so gering wie möglich zu halten. So waren die Probanden angehalten, während der gesamten Untersuchung sitzen zu bleiben. Ausgenommen von kleinen Aktivitäten, wie dem Gang zur Toilette, sollten jegliche Aktivitäten unterbunden werden. Durch Bewegung entsteht im Skelettmuskel mehr Kohlendioxid, welches sich mit dem von zu messenden  $^{13}\text{CO}_2$  –Gehalt vermischt, woraus wiederum eine Verschiebung des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  im  $\text{CO}_2$  Gehalt des Exhalats resultiert (Schoeller, Schneider et al. 1977; Datz 1991).

### **5.3 Ergebnisdiskussion**

Um die in Kapitel 2 aufgezeigte Arbeitshypothese zu prüfen, werden im Folgenden die Wirkung der Einnahme von Matricur® und CM3®-Alginat auf

1. die Magenmotilität,
2. die endogene, neuropeptiderge Regulation und
3. das subjektive Sättigungsgefühl

diskutiert.

#### **5.3.1 Magenentleerungszeit**

Die Magenentleerungszeiten der Probanden nach Einnahme eines Sättigungskomprimats weichen bei der Mehrzahl der Probanden signifikant von denen des Kontrolltages ab. Eine signifikante Abweichung vom Kontrolltag konnte im Fall von Matricur für 16 und im Fall von CM3-Alginat für 13 der 20 Probanden nachgewiesen werden. Zwischen Matricur und CM3-Alginat konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Auf Basis der Mittelwerte verlängerte Matricur bei den Probanden die Magenentleerungszeit um 29 Minuten (23,6 %) und CM3-Alginat um 32 Minuten (26,0 %) gegenüber dem Kontrolltag. Simultan hierzu verringerte sich auch der Magenentleerungskoeffizient, welcher die Geschwindigkeit der Magenentleerung ausdrückt. Diese Änderung ist allerdings nicht signifikant.

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die in der Studie eingesetzten Sättigungskomprimata einen verlangsamen Einfluss auf die Magenmotilität zeigen. Darüber hinaus könnte auch eine indirekte Wirkung auf das individuelle Sättigungsempfinden über die Beeinflussung der Motilität vorstellbar sein. Dies ist schlüssig vor dem Hintergrund weiterer Studien, die den Zusammenhang zwischen reduzierter Magenmotilität und verstärktem Sättigungsgefühl herausgearbeitet haben (Di Francesco, Zamboni et al. 2005; Foschi, Corsi et al. 2007).

Ob die reduzierte Magenmotilität direkt durch den Volumeneffekt der Sättigungskomprimata hervorgerufen wird, bleibt fraglich und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Studien die nach gastral Dehnung eine erhöhte Magenmotilität beobachteten (Rao, Vemuri et al. 2002), stehen anderen Studien gegenüber, die keinen Zusammenhang zwischen Volumenexpansion und einer geänderten Magenmotilität feststellen konnten (Hall, Solie et al. 1999). Betrachtet man jedoch die Reduktion der Ghrelinwerte vor dem Hintergrund,



dass die Magenentleerungszeiten nach Komprimateneinnahme reduziert sind, so deckt sich dies mit aktuellen Studien, die nach Ghrelin Injektion eine verstärkte Magenmotilität beobachteten (Ariga, Nakade et al. 2008; Tümer, Oflazoğlu et al. 2008; Zheng, Ariga et al. 2008). Weitere Untersuchungen zeigen, dass Ghrelin die Magenentleerung stimuliert (Levin, Edholm et al. 2006). Daraus könnte man folgern, dass eine Reduktion der Ghrelin-Konzentration, wie sie in der Studie gemessen wurde, möglicherweise reduzierend auf die Magenmotilität und vermindern auf die Magenentleerung wirkt. Somit könnte die gemessene verlangsamte Magenentleerungszeit nicht nur auf die physikalischen Eigenschaften der Sättigungskomprimat zurückzuführen sein, sondern könnte zusätzlich, oder allein, durch die Reduzierung des Ghrelinspiegels beeinflusst worden sein.

### **5.3.2 Neuropeptiderge Regulation**

Durch die Betrachtung der Plasma-Peptidkonzentration von Ghrelin und CART konnte ein Einfluss auf die endogene, neuropeptiderge Regulation untersucht werden. Es konnten für das Neuropeptid Ghrelin signifikante Unterschiede in der Plasmakonzentration nach Komprimateneinnahme im Vergleich zum Kontrolltag festgestellt werden. Während für das Neuropeptid CART keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren. Die Ergebnisse der Studie geben damit einen ersten Hinweis darauf, dass die untersuchten Sättigungskomprimat einen Einfluss auf die endogene, neuropeptiderge Regulation haben.

#### **5.3.2.1 Ghrelin**

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen auf, dass es nach Ingestion der Sättigungskomprimat zu einem signifikant stärkeren Abfall der Ghrelinplasmakonzentration kommt. Vergleicht man die Werte nach Komprimateneinnahme mit dem Kontrolltag, so fallen die Ghrelinplasmakonzentrationen im Verlauf der Versuchzeit schneller und stärker ab, kehren aber gegen Ende des Versuchstages wieder auf das Normniveau des Kontrolltages zurück. Zwischen dem Komprimat auf Alginatbasis (CM3) und dem auf Kollagenbasis (Matricur) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Allerdings ließ beim kollagenbasierten Komprimat Matricur eine signifikante Abweichung zum Kontrolltag schon 15 Minuten nach der Einnahme der Testmahlzeit feststellen, bei CM3 war dies erst 15 Minuten später messbar.

Die Ergebnisse der Studie deuten somit daraufhin, dass die Einnahme der Sättigungskomprimat zu einer Änderung der Ghrelin-Konzentration führen und dadurch die neuropeptiderge Regulation der Sättigung beeinflussen. Hierbei erscheint der Einfluss des

kollagenbasierten Sättigungskomprimates Matricur zumindest geringfügig stärker zu sein als der des alginatbasierten Sättigungskomprimates CM3.

Es gibt im Moment keine Studien die den Einfluss von Sättigungskomprimaten auf die Ghrelin-Konzentration im Plasma untersucht haben. Es ist jedoch vor dem Hintergrund der Literatur schlüssig, dass durch eine Volumenzunahme im Magen der Ghrelinspiegel im Plasma sinkt (Wang, Tomasi et al. 2008) und mit einem reduzierten Hungergefühl assoziiert ist (Schmid, Hallschmid et al. 2008). Kein anderes Neuropeptid steht nach heutigem Wissensstand so eng in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Hungergefühls und der anschließenden Initiative zu Essen wie Ghrelin. Beim Menschen steigt die Ghrelin-Konzentration im Plasma kurz vor der Nahrungsaufnahme stark an und fällt kurz nach der Mahlzeit rasant ab (Cummings, Purnell et al. 2001). Die in der Studie gemessene signifikant stärker abfallende und länger anhaltende Ghrelin-Konzentration kann somit für das länger anhaltende Sättigungsempfinden verantwortlich gemacht werden. Dies deckt sich mit dem beworbenen reduzierten Hungergefühl der Hersteller. Es zeigt aber zeitgleich, dass nicht von einer rein mechanischen Wirkungsweise, wie vom Hersteller vorgeschlagen, ausgegangen werden kann. Betrachtet man das in der Studie gemessene verstärkte Sättigungsempfinden nach Komprimateneinnahme vor dem Hintergrund der reduzierten Ghrelinwerte, so erscheint ein kombinierter Wirkmechanismus auf dieser Achse schlüssig. Es stellt sich die Frage durch welchen Wirkmechanismus eine Reduktion der Ghrelin-Konzentration sowie ein reduziertes Sättigungsempfinden ausgelöst werden könnte. Hierzu wurden in Kapitel 1.3. die Regulationswege der Nahrungsaufnahme dargestellt (vgl. Abschnitt 1.3.2.5.). Aktuelle Studien bewerten eine über Vagusafferenzen vermittelte Sättigung als am wahrscheinlichsten. So konnten Date und Mitarbeiter aufzeigen, dass es nach einer Blockade der mechano-sensiblen Vagusafferenzen zu einer Reduktion der Ghrelin vermittelten Nahrungsaufnahme kommt (Date, Murakami et al. 2002). Eine weitere Studie zeigt, dass durch eine erhöhte Ghrelin-Konzentration eine Hemmung mechanosensibler Vagusafferenzen induziert werden kann, und dass diese Wirkung im Umkehrschluss durch einen Ghrelinantagonisten aufgehoben werden kann (Page, Slaterry et al. 2007). Es ist eher unwahrscheinlich, dass der reduzierte Ghrelinspiegel direkt über die Blut-Gehirn-Schranke auf hypothalamischer Ebene eine Sättigung erzielt.

### **5.3.2.2 CART**

Die Ergebnisse der Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration von CART im Plasma verglichen zu den Kontrolltagen. Der CART-Spiegel stieg an allen drei Versuchstagen nach Einnahme der Testmahlzeit leicht an. Die CART Konzentration verhält sich nach Einnahme von Matricur und CM3 indifferent zum Kontrolltag, wobei keine Signifikanzen festgestellt werden konnten.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es nach Ingestion der Sättigungskomprimata zu keiner Beeinflussung der CART Plasmakonzentration kommt. Ein Grund dafür könnte sein, dass die untersuchten Komprimata keine Auswirkung auf die CART Konzentration im Blutplasma zeigen. Möglicherweise ist aber auch der untersuchte gastrale Volumeneffekt zu gering um eine Auswirkung auf die CART Konzentration im Blutplasma zu haben.

Es gibt momentan keine Studien, die den Einfluss von Sättigungskomprimaten auf die CART Konzentration im Blutplasma untersucht haben. Die Konzentration des appetithemmenden Peptids CART ist vor der Mahlzeit reduziert und steigt im Verlauf des Essens an. CART ist damit wesentlich an der Entstehung der Sättigung beteiligt. Das in der Studie festgestellte stärkere Sättigungsempfinden nach Komprimatainnahme scheint nicht über eine Änderung des CART-Plasmaspiegels bewirkt zu werden. Möglicherweise ist auch der Volumeneffekt der Sättigungskomprimata zu gering um einen Effekt auf die CART Expression in Vagusafferenzen der Magenwand zu zeigen (Oesch, Rüegg et al. 2006).

### **5.3.3 Subjektives Sättigungsgefühl**

Wie in Kapitel 4.1. dargestellt kam es nach Ingestion der Sättigungskomprimata Matricur<sup>®</sup> und CM3<sup>®</sup> ab der 75 Minute nach Untersuchungsbeginn zu einer Veränderung des subjektiven Sättigungsempfinden im Vergleich zum Kontrolltag. Beide Komprimata verlängerten das individuelle Sättigungsempfinden, wobei das Alginatkomprimat Matricur<sup>®</sup> eine geringfügig stärkere und deutlich länger anhaltende Wirkung zeigte.

Die Ergebnisse der Studie geben damit einen ersten Hinweis darauf, dass sich die untersuchten Sättigungskomprimata positiv auf das individuelle Sättigungsempfinden der Probanden auswirken. Dies deckt sich mit dem von den Herstellern beworbenen reduzierten Hungergefühl.

Eine Studie, die den Einfluss des Sättigungskomprimats CM3<sup>®</sup> auf das individuelle Sättigungsempfinden untersucht hat, wurde von Berthold et al. durchgeführt. Dabei konnte nach Einnahme von CM3<sup>®</sup> keine Auswirkung auf die Sättigung festgestellt werden (Berthold, Unverdorben et al. 2008). Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten zum einen darauf zurückzuführen sein, dass in der Studie aus Rotenburg moderat adipöse Probanden untersucht wurden, während in dieser Studie Probanden mit BMI Werten im Normbereich teilnahmen. Zum anderen ist der in der Studie betrachtete Zeitraum von 4 Stunden als kritisch zu beurteilen, da die hier vorgestellten Ergebnisse darauf hinweisen, dass eine signifikante Wirkung der Sättigungskomprimata auch noch nach 4 Stunden zu beobachten ist.

Es gibt eine Vielzahl an möglichen Wirkmechanismen, die sich die Sättigungskomprimata zu Nutzen machen könnten. Eine rein mechanische Wirkungsweise, wie vom Hersteller

angegeben ist vor dem Hintergrund der in Kapitel 1 dargestellten Sättigungsregulation eher unwahrscheinlich (vgl. 1.2.3.). Ein Wirkmechanismus, der über die Inhaltsstoffe vermittelt wird, ist ebenso unwahrscheinlich, wobei ein beeinflussender Effekt eventuell besteht. Es gibt zurzeit wenige Studien, die eine direkte Auswirkung der Inhaltsstoffe der Sättigungskomprimata auf die Magenschleimhaut untersucht haben (vgl. 3.1.2.1/3.1.2.2). Vorstellbar wäre das es z.B. durch das enthaltene Calcium zu einer veränderten Calciumkonzentration in verschiedenen Zellen des Magens kommt und dadurch weitere Regulationskreisläufe aktiviert werden (Peters, Ritter et al. 2006). Es gibt allerdings eine Studie von 1988 die den Einfluss von Calciumchlorid auf das Sättigungsgefühl untersucht hat und keine Korrelation feststellen konnte (Driver 1988). Ebenso ist eine direkte Wirkung über das, in CM3 enthaltene, Natriumalginat eher unwahrscheinlich. Mit der Expansion nach Flüssigkeitszufuhr, scheint es daher eher der Volumeneffekt zu sein, der weitere Regulationsmechanismen beeinflusst und dadurch an der Entstehung eines erhöhten Sättigungsgefühls beteiligt ist (Hoad, Rayment et al. 2004; Mattes 2007).

## **5.4        Ausblick**

Durch die Auswahl der Peptide Ghrelin und CART steht die „short-loop“ Regulation der Nahrungsaufnahme im Focus dieser Arbeit. In der Marburger Arbeitsgruppe für Neurogastroenterologie und Motilität wurde in einer Parallelstudie mit den Peptiden GLP-1 und CCK die „long-loop“ Regulation untersucht (Rau 2008).

Ziel der Studie war es, den aktiven Wirkmechanismus einer komplementären Adipositas-therapie zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass es nach Aufnahme der Sättigungskomprimata zu einer länger anhaltenden Sättigung kommt. Dies deckt sich mit den Aussagen der Hersteller. Darüber hinaus geben die Ergebnisse, über eine signifikante Reduktion der Ghrelinwerte, einen ersten Hinweis darauf, dass die untersuchten Sättigungskomprimata einen Einfluss auf die endogene neuropeptiderge Regulation haben. Dies widerspricht den Herstellerangaben, die für die Präparate einen Wirkmechanismus rein über Volumeneffekte postulieren. Ob sich dieser Effekt auch bei weiteren, an der Regulation der Mahlzeitgröße beteiligten Peptiden zeigt, bleibt ungeklärt und sollte in anschließenden Studien untersucht werden. Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass insbesondere die mechanosensiblen Vagusafferenzen einen Schwerpunkt in der Vermittlung des Sättigungsgefühls darstellen. Die Interaktion von Neuropeptiden untereinander und in Zusammenhang mit spezifischen Rezeptoren, die von Neuronen dieser Afferenzen exprimiert werden, ist zurzeit ein wichtiges Themengebiet in der Entwicklung neuer Medikamente. Gelingt es auf diese Achse modulierend Einfluss zu nehmen, so besteht die Hoffnung auf Produkte die ein geringeres Nebenwirkungsspektrum zeigen, als die momentan auf dem Markt erhältlichen Medikamente für Adipositas-therapien.

Es gibt aktuell sehr wenige Studien, die Wirkmechanismen von Sättigungskomprimaten untersucht haben. Die hier vorgestellten Ergebnisse decken sich jedoch mit aktuellen Untersuchungen, die aufzeigen, dass eine Reduktion von Ghrelinplasmawerten zu einer Verminderung des Appetits führen und gleichzeitig mit einer abgeschwächten Magenmotilität korrelieren. Vor dem Hintergrund der gängigen Literatur wäre folgendes Wirkungsmodell vorstellbar: Durch den gastral Dehnungseffekt der Sättigungskomprimata kommt es zu einer gehemmten Ghrelin Freisetzung in den mechanosensiblen Vagusafferenzen der Magenschleimhaut. Diese Änderung der Ghrelin-Konzentration vermittelt zentral ein reduziertes Sättigungsgefühl und beeinflusst möglicherweise parallel die Magenmotilität.

Ob die Einnahme der Präparate in Kombination mit einem überwachten Lifestyle Management Programms sinnvoll ist, lässt sich erst beantworten, wenn weitere Studien das hier vorgestellte Wirkungsmodell mit geänderten Parametern untersuchen. Hierzu wäre es sinnvoll ein ähnliches Studiendesign mit adipösen Teilnehmern aufzustellen, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse herbeizuführen. Weiterhin erscheint es notwendig, den in der Studie untersuchten Kurzzeiteffekt auf ein Langzeitmodell zu übertragen, um Betroffenen effektive Therapieformen anbieten zu können.

Durch die Entwicklung eines effektiven Adipositas-Managements könnte es langfristig zur Entlastung der Gesundheits- und Sozialsysteme in Deutschland kommen.

## Literaturverzeichnis

A+G Lifescience GmbH. (2007). "CM3 Homepage." Retrieved 19.05., 2007, from <http://www.cm3.de/produkt.htm>.

Allescher, H.-D. (2000). Grundlagen der gastrointestinalen Motilität. Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel. G. Adler, Beglinger, Manns, Müller-Lissner and Schmiegel. Berlin [u.a.], Springer: XVI, 1103 S.

Anderson, G. H. and S. E. Moore (2004). "The Emerging Role of Dairy Proteins and Bio-active Peptides in Nutrition and Health." The Journal of Nutrition (Dietary Proteins in the Regulation of Food Intake and Body Weight in Humans): 974-979.

Anderson, J. W., E. C. Konz, et al. (2000). "Health advantages and disadvantages of weight-reducing diets: a computer analysis and critical review." Journal of the American College of Nutrition **19**(5): 578-590.

Arcano, S., E. Buonomo, et al. (2007). "Evaluation and prevention of type II diabetes mellitus and cardiovascular diseases in obese children and adolescents: a public health intervention in a local health organisation in Rome (Italy)." Ig Sanita Pubbl. **63**(3): 345-360.

Ariga, H., Y. Nakade, et al. (2008). "Ghrelin accelerates gastric emptying via early manifestation of antro-pyloric coordination in conscious rats." Regul Pept. **146**(1-3): 112-6.

Asakawa, A., A. Inui, et al. (2001). "Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin." Gastroenterology. **120**(2): 337-345.

Aziz, A. and G. H. Anderson (2003). "Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, interacts with proteins and their products of digestion to suppress food intake in rats." J Nutr. **133**(7): 2326-2330.

Balkan, B., E. Koyulu, et al. (2003). "Effects of adrenalectomy on CART expression in the rat arcuate nucleus." Synapse. **50**(1): 14-19.

Baskin, D. G., J. F. Breininger, et al. (1999). "Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus." Diabetes. **48**: 828-833.

Bauer, V. (1993). "NANC transmission in intestines and its pharmacological modulation." Acta Neurobiol Exp (Wars). **53**(1): 65-77.

Benninghoff and Drenckhahn (2002). Anatomie.

Berkowitz, R. I., K. Fujioka, et al. (2006). "Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: a randomized trial." Ann Intern Med. **145**(2): 81-90.

Berson, S. A. and R. S. Yalow (1957). "Kinetics of reaction between insulin and insulin-binding antibody." J Clin Invest. **36**: 873.

- Berthold, H. K., S. Unverdorben, et al. (2008). "Effect of a cellulose-containing weight-loss supplement on gastric emptying and sensory functions." Obesity (Silver Spring). **16**(10): 2272-2280.
- Braden, B., S. Adams, et al. (1993). "Noninvasive  $^{13}\text{C}$ -acetate breath test for measuring gastric emptying: validation by simultaneous  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -functional-scintigraphie and  $^{13}\text{C}$ 2-breath test in double tracer technique." Gastroenterology. **104**,3: A481.
- Brain, S. D. and H. M. Cox (2006). "Neuropeptides and their receptors: innovative science providing novel therapeutic targets." Br J Pharmacol. **147 Suppl 1**: 202-211.
- Bundesministerium für Gesundheit. (2007). "Daten und Fakten zu Ernährung und Bewegung." Retrieved 19.05., 2007, from [http://www.bmg.bund.de/cln\\_040/nm\\_604742/DE/Themenschwerpunkte/Praevention/Gesundheitsvorsorge/daten-u-fakten-ernaehrung-bewegung.html](http://www.bmg.bund.de/cln_040/nm_604742/DE/Themenschwerpunkte/Praevention/Gesundheitsvorsorge/daten-u-fakten-ernaehrung-bewegung.html).
- Burnstock, G. (1976). "Do some nerve cells release more than one transmitter?" Neuroscience. **1**(4): 239-248.
- Byrne, D. (2003). "The Eu and the obesity epidemic." Eurohelath **9.1**: 16-17.
- Choi, M. G. C., M.; Burton, D.D.; Zinsmeister, A.R.; Forstrom, L.A.; Nair, K.S. (1997). "[ $^{13}\text{C}$ ]Octanoic Acid Breath Test for Gastric Emptying of Solids: Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Scintigraphy." Gastroenterology **112**(4): 1155-1162.
- Coenen, C., M. Wegener, et al. (1992). "Does physical exercises influence bowel transit time in healthy young men?" Am J Gastroenterol. **87**(3): 292-295.
- Considine, R. V., M. K. Sinah, et al. (1996). "Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans." New Engl J Med(334): 292-295.
- Conze, J., C. J. Krones, et al. (2003). "Partial intestinal obstruction after swallowing a self-expanding sponge for weight reduction." Dtsch Med Wochenschr. **128**(33): 1706-1708.
- Couceyro, P., M. Paquet, et al. (1998). "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide immunoreactivity in myenteric plexus neurons of the rat ileum and colocalization with choline acetyltransferase." Synapse. **30**(1): 1-8.
- Craig, H. (1957). "Isotope standards for carbon and oxygen and correction factors for mass spectrometric analysis of carbon dioxide." Geochim Cosmichim Acta **12**: 133-149.
- Cummings, D. E., K. Clement, et al. (2002). "Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi Syndrome." Nat Med. **8**(7): 643-644.
- Cummings, D. E., R. S. Frayo, et al. (2004). "Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues." Am J Physiol Endocrinol Metab. **287**(2): E297-304.
- Cummings, D. E., J. Q. Purnell, et al. (2001). "A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans." Diabetes. **50**(8): 1714-1719.

Darwiche, G. B., O.; Thorsson, O.; Almer, L.O. (2003). "Correlation Between Simultaneous Scintigraphic and Ultrasonographic Measurement of Gastric Emptying in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus." Journal of Ultrasound Medicine **22**(5): 459-466.

Date, Y., M. Kojima, et al. (2000). "Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans." Endocrinology. **141**(11): 4255-4261.

Date, Y., N. Murakami, et al. (2002). "The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats." Gastroenterology. **123**(4): 1120-1128.

Date, Y., N. Murakami, et al. (2002). "The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats." Gastroenterology. **123**(4): 1120-1128.

Datz, F. L. (1991). "Considerations for accurately measuring gastric emptying." J Nucl Med. **32**(5): 881-884.

de Lartigue, G., R. Dimaline, et al. (2007). "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: stimulation of expression in rat vagal afferent neurons by cholecystokinin and suppression by ghrelin." J Neurosci. **27**(11): 2876-2882.

Di Francesco, V., M. Zamboni, et al. (2005). "Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons." J Gerontol A Biol Sci Med Sci. **60**(12): 1581-1585.

Dominquez, G., A. Vicentic, et al. (2004). "CART peptides: modulators of mesolimbic dopamine, feeding, and stress." Ann N Y Acad Sci. **1025**: 363-369.

Douglass, J. and S. Daoud (1996). "Characterization of the human cDNA and genomic DNA encoding CART: a cocaine- and amphetamine-regulated transcript." Gene. **169**(2): 241-245.

Driver, C. J. (1988). "The effect of meal composition on the degree of satiation following a test meal and possible mechanisms involved." Br J Nutr. **60**(3): 441-449.

Dun, N. J., S. L. Dun, et al. (2000). "Cocaine- and amphetamine- regulated transcript-immunoreactivity in the rat sympatho-adrenal axis." Neurosci Lett. **283**(2): 97-100.

Duncan, K. C., A. R. Desilets, et al. (2007). "Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents." Ann Pharmacother. **41**(9): 1445-1455.

Ebbeling, C. B., D. B. Pawlak, et al. (2002). "Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure." Lancet. **360**(9331): 473-482.

Edelmann, W. (2000). Lernpsychologie. Weinheim, Beltz, PVU.  
Literaturverz. S. 290 - 297



Ehrlein, H. and M. Schemann Gastrointestinal Motility. **Volume**, DOI:

Ehrlein, H., M. Schemann, et al. (1985). "Motor patterns of the canine small intestine."

Elefteriou, F., J. D. Ahn, et al. (2005). "Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART." Nature. **434**(7032): 514-520.

Elias, C. F., C. Lee, et al. (1998). "Leptin activates hypothalamic CART neurons projecting to the spinal cord." Neuron. **21**(6): 1375-1385.

Elias, C. F., C. Lee, et al. (2001). "Characterization of CART neurons in the rat and human hypothalamus." J Comp Neurol. **432**(1): 1-19.

Fabris, S. M., A. C. Valezi, et al. (2006). "Computerized baropodometry in obese patients." Obes Surg. **16**(12): 1574-1578.

Farrigan, C. and K. Pang (2002). "Obesity market overview." Nat Rev Drug Discov. **1**(4): 257-258.

Feinle, C., D. O'Donovan, et al. (2002). "Carbohydrate and Satiety." Nutrition Reviews **60**: 155-169.

Forbes, G. B., J. Gallup, et al. (1961). "Estimation of total body fat from potassium-40 content." Science. **133**: 101-102.

Foschi, D., F. Corsi, et al. (2007). "Treatment of morbid obesity by intraparietogastric administration of botulinum toxin: a randomized, double-blind, controlled study." Int J Obes (Lond). **31**(4): 707-712.

Foster-Schubert., K. E., J. Overduin., et al. (2008). "Acyl and Total Ghrelin Are Suppressed Strongly by Ingested Proteins, Weakly by Lipids, and Biphasically by Carbohydrates." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **93**(5): 1971-1979.

Foster, G. D., H. R. Wyatt, et al. (2003). "A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity." N Engl J Med **348**(21): 2082-2090.

Fouillet, H., C. Bos, et al. (2002). "Approaches to quantifying protein metabolism in response to nutrient ingestion." J Nutr. **132**(10): 3208S-18S.

Friedman, M. I., R. B. Harris, et al. (1999). "Fatty acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status." Am J Physiol. **276** (4 Pt 2): 1046-1053.

Fryer, J. H., N. S. Moore, et al. (1955). "A study of the interrelationship of the energy-yielding nutrients, blood glucose levels, and subjective appetite in man." J Lab Clin Med. **45**(5): 684-696.

Ghoos, Y., B. Maes, et al. (1993). "Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test." Gastroenterology. **104**: 1640-1647.

- Grill, H., Schwarz., et al. (2004). "Sensory neurobiological analysis of neuropeptide modulation of meal size." Physiology & Behavior **82**: 81-87.
- Grybäck, P., G. Hermanson, et al. (2000). "Nationwide standardisation and evaluation of scintigraphic gastric emptying: reference values and comparisons between subgroups in a multicentre trial." Eur J Nucl Med. **27**(6): 647-655.
- Hahn, T., J. F. Breininger, et al. (1998). "Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons." Nature Neurosci. **1**: 271-272.
- Hall, J. A., T. N. Solie, et al. (1999). "Effect of acute gastric dilatation on gastric myoelectric and motor activity in dogs." Am J Vet Res. **60**(5): 597-602.
- Hansen, M. B. (2003). "Neurohumoral control of gastrointestinal motility." Physiol Res. **52**(1): 1-30.
- Havel, P. J. (2001). "Peripheral Signals Conveying Metabolic Information to the Brain: Short-Term and Long-Term Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis." Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.) **226**: 963-977.
- Haycock, G. B., G. J. Schwartz, et al. (1978). "Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults." J Pediatr. **93**(1): 62-66.
- Hellmig, S., F. Von Schöniq, et al. (2006). "Gastric emptying time of fluids and solids in healthy subjects determined by <sup>13</sup>C breath tests: influence of age, sex and body mass index." J Gastroenterol Hepatol. **21**(12): 1832-1838.
- Hoad, C. L., P. Rayment, et al. (2004). "In vivo imaging of intragastric gelation and its effect on satiety in humans." J Nutr. **34**(9): 2293-2300.
- Horowitz, B., S. M. Ward, et al. (1999). "Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles." Annu Rev Physiol. **61**: 19-43.
- Hunter, R. G., K. Philpot, et al. (2004). "CART in feeding and obesity." Trends Endocrinol Metab. **15**(9): 454-459.
- Itoh, H., J. Sakai, et al. (1995). "The control of smooth muscle tissues by nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerve fibres in the autonomic nervous system." J Smooth Muscle Res. **31**(3): 67-78.
- James, S. L. (1998). "Nitric oxide in health and disease." Parasitol Today. **14**(12): 504.
- Kachi, M., D. Shirasaka, et al. (2006). "Effects of Helicobacter pylori eradication therapy on gastric emptying measured using the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test and the acetaminophen method." J Gastroenterol Hepatol. **21**(5): 824-830.
- Kameqai, J., H. Tamura, et al. (2001). "Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats." Diabetes. **50**(11): 2438-2443.

Kastin, A. and W. Pan (2000). "Dynamic regulation of leptin entry into brain by the blood-brain-barrier." Regulat Pept **92**: 37-43.

Kelley, D. E., G. A. Bray, et al. (2002). "Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial." Diabetes Care **25**(6): 1033-1041.

Kmiec, Z. (2006). "Central Regulation of food intake in ageing." Journal of Physiology and Pharmacology **57**(6): 7-16.

Kojima, M., H. Hosoda, et al. (1999). "Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach." Nature **402**(6762): 656-660.

Kojima, M. and K. Kangawa (2008). "Structure and function of ghrelin." Results Probl Cell Differ **46**: 89-115.

Koletzko, S., M. Haisch, et al. (1995). "Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of Helicobacter pylori infection with 13C-urea breath test." Lancet **345**(8955): 961-962.

Konturek, P. C., J. W. Konturek, et al. (2005). "Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications." Journal of Physiology and Pharmacology **56**: 5-25.

Kopelman, P. G. (2000). "Obesity as a medical problem." Nature **404**(6778): 635-643.

Koylu, E. O., P. R. Couceyro, et al. (1998). "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide immunohistochemical localization in the rat brain." J Comp Neurol **391**(1): 115-132.

Krahn, D. D., B. A. Gosnell, et al. (1986). "CRF antagonist partially reverses CRF- and stress-induced effects on feeding." Brain Res Bull **17**(3): 285-289.

Krakamp, B., G. Diefenbach, et al. (2001). "Adipositas-therapie-Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von CM3." Der Kassenarzt **11**: 45-47.

Kristensen, P., M. E. Judge, et al. (1998). "Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin." Nature **393**(6680): 72-76.

Kumanyika, S., R. W. Jeffery, et al. (2002). "Obesity prevention: the case for action." Int J Obes Relat Metab Disord **26**(3): 425-36.

Kunze, W. A. and J. B. Furness (1999). "The enteric nervous system and regulation of intestinal motility." Annu Rev Physiol **61**: 117-142.

Larsen, P. J., N. Vrang, et al. (2000). "Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART(42-89) peptide inhibits and causes weight loss in lean and obese Zucker (fa/fa) rats." Obes. Res. **8**(8): 590-596.

Latner, J. D. and M. Schwartz (1999). "The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings." Appetite **33**(1): 119-128.

Leibowitz, S. F. and J. T. Alexander (1991). "Analysis of neuropeptide Y-induced feeding: dissociation of Y1 and Y2 receptor effects on natural meal patterns." Peptides **12**(6): 1251-1260.

Levin, F., T. Edholm, et al. (2006). "Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans." J Clin Endocrinol Metab. **91**(9): 3296-3302.

Li, H. Y., H. W. Hwang, et al. (2002). "Functional characterizations of cocaine- and amphetamine-regulated transcript mRNA expression in the rat hypothalamus." Neurosci Lett. **323**(3): 203-206.

Madsen, J. L. (1992). "Effects of gender, age and body mass index on gastrointestinal transit times." Dig Dis Sci. **37**(10): 1548-1553.

Marciani, L. Y., P.; Wright, J.; Moore, R.; Coleman, N.; Gowland, P.A.; Spiller, R.C. (2001). "Antral Motility Measurements by Magnetic Resonance Imaging." Neurogastroenterology and Motility **13**(5): 511-518.

Masuda, Y., T. Tanaka, et al. (2000). "Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats." Biochem Biophys Res Commun. **276**(3): 905-908.

Matsumoto, M., R. Yoshimura, et al. (2007). "Gastric emptying in diabetic patients by the (13)C-octanoic acid breath test: role of insulin in gastric motility." J Gastroenterol. **42**: 469-474.

Mattes, R. D. (2007). "Effects of a combination fiber system on appetite and energy intake in overweight humans." Physiol Behav. **90**(5): 705-711.

Medizinprodukte, B. f. A. u. (2001). 18/01 Nebenwirkungen von CM3.

Modlin, I. M., M. Kidd, et al. (2000). "Bayliss and Starling and the nascence of endocrinology." Regul Pept. **93**(1-3): 109-123.

Moran, T. H. and G. J. Schwartz (1994). "Neurobiology of cholecystokinin." Crit Rev Neurobiol. **9**(1): 1-28.

Morton, G. J., D. E. Cummings, et al. (2006). "Central nervous system control of food intake and body weight." Nature **443**: 289-295.

Mudambo, K. S., G. P. Leese, et al. (1997). "Gastric emptying in soldiers during and after field exercise in the heat measured with the [13C]acetate breath test method." Eur J Appl Physiol Occup Physiol. **75**(2): 109-114.

Müller, M. J. and S. Danielzik (2004). "Prävention ernährungsabhängiger Erkrankungen: Adipositas, Diabetes mellitus." Internist. **45**: 168-172.

Niwano, Y., T. Adachi, et al. (2009). "Is glycemic index of food a feasible predictor of appetite, hunger, and satiety?" J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). **55**(3): 201-207.

Oesch, S., C. Rüegg, et al. (2006). "Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans." Physiol Behav. **87**(5): 903-10.

Okumura, T., H. Yamada, et al. (2000). "Cocaine- amphetamine-regulated transcript (CART) acts in the central nervous system to inhibit gastric acid secretion via brain corticotropin-releasing factor system." Endocrinology. **141**(8): 2854-2860.

Olsson, C. and S. Holmgren (2001). "The control of gut motility." Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. **128**(3): 481-503.

Oomura, Y., T. Ono, et al. (1969). "Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus." Nature **5190**(222): 282-4.

Page, A. J., J. A. Slaterry, et al. (2007). "Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. **292**(5): G1376-1384.

Page, A. J., J. A. Slaterry, et al. (2007). "Ghrelin selectively reduces mechanosensitivity of upper gastrointestinal vagal afferents." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. **292**(5): G1376-1384.

Patrono, C. and L. Bartalena (1987). Radioimmunoassay in basic and clinical pharmacology. Berlin [u.a.], Springer.

Literaturangaben

Peters, J. H., R. C. Ritter, et al. (2006). "Leptin and CCK selectively activate vagal afferent neurons innervating the stomach and duodenum." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. **290**(6): R1544-9.

Pfaffenbach, B., M. Wegener, et al. (1995). "Nicht-invasiver 13C-Oktansäureatemtest zur Messung der Magenentleerung einer festen Testmahlzeit-Korrelation mit der Szintigraphie bei Diabetikern und Reproduzierbarkeit bei gesunden Probanden." Z. Gastroenterol. **33**: 141-145.

Phillips, W., J. Schwarz, et al. (1991). "Linear gastric emptying of hyperosmolar glucose solutions." Nucl Med(32): 377-381.

Pupovac, J. and G. H. Anderson (2002). "Dietary peptides induce satiety via cholecystokinin-A and peripheral opioid receptors in rats." J Nutr. **132**(9): 2775-2780.

Rao, S. S., S. Vemuri, et al. (2002). "Fundic balloon distension stimulates antral and duodenal motility in man." Dig Dis Sci. **47**(5): 1015-1019. .

Raskin, H. F. (1971). "Barium-burger roentgen study for unrecognized, clinically significant, gastric retention." South Med J. **64**(10): 1227-1235.

Rau, D. (2008). Eine prospektive Studie zur Effektivität von Kollagenen und Alginaten in der komplementären Adipositasstherapie. Med. Zentrum für Innere Medizin Abteilung Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel. Marburg, Philipps-Universität. **Dissertation:** 79.

Rehrer, N. J., E. Beckers, et al. (1989). "Exercise and training effects on gastric emptying of carbohydrate beverages." Med Sci Sports Exerc. **21**(5): 540-549.

Ritter, S., T. T. Dinh, et al. (1994). "Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve." Brain Res. **646**(1): 53-64.

Rogge, G., D. Jones, et al. (2008). "CART peptides: regulators of body weight, reward and other functions." Nat Rev Neurosci. **9**(10): 747-758.

Scheen, A. J. (2008). "CB1 receptor blockade and its impact on cardiometabolic risk factors: overview of the RIO programme with rimonabant." J Neuroendocrinol. **20 suppl**(1): 139-146.

Schmid, S. M., M. Hallschmid, et al. (2008). "A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men." J Sleep Res. **17**(3): 331-334.

Schmidthaus, C. (1999). NMR-Spektroskopische Detektion von Zuckern im Urin zur Permeabilitätsbestimmung des gastrointestinalen Traktes. Fakultät für Chemie. Bochum, Ruhr-Universität Bochum.

Schoeller, D. A., J. F. Schneider, et al. (1977). "Clinical diagnosis with the stable isotope <sup>13</sup>C in C02 breath tests: methodology and fundamental considerations. ." J Lab Clin Med. **90**(3): 412-421.

Schommartz, B. (2002). Der <sup>13</sup>C-Oktansäure-Atemtest zur Messung der Magenentleerungszeit: Anwendung, Analytik, Auswertung. Medizinische Fakultät. Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität.

Schwartz, M. W., E. Peskind, et al. (1996). "Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans." Nat Med **2**: 589-593.

Schwartz, M. W., S. Woods, et al. (2000). "review article Central nervous system control of food intake." Nature **404**: 661-671.

Solomon, A., B. A. De Fanti, et al. (2005). "Peripheral ghrelin participates in glucostatic feeding mechanisms and in the anorexigenic signalling mediated by CART and CRF neurons." Nutr Neurosci. **8**((5-6)): 287-295.

Spencer, N. J. (2001). "Control of migrating motor activity in the colon." Curr Opin Pharmacol. **1**(6): 604-610.

Spiess, J and W. Vale (1980). "Multiple forms of somatostatin-like activity in rat hypothalamus." Biochemistry. **19**(13): 2861-2866.

- Stellar, E. (1954). "The physiology of motivation." Physiology & Behavior **61**: 5-22.
- Stubbs, R. J., L. M. O'Reilly, et al. (1999). "Description and evaluation of an experimental model to examine changes in selection between high-protein, high-carbohydrate and high-fat foods in humans." European journal of clinical nutrition **53**(1): 13-21.
- Szewczyk, J. R. and D. D. Sternbach (2005). "Combating Obesity by Targeting Nuclear Receptors." Curr.Med.Chem.-Immun.,Endoc.&Metab.Agents **5**: 73-84.
- Taché, Y., V. Martinez, et al. (2004). "CRF1 receptor signaling pathways are involved in stress-related alterations of colonic function and viscerosensitivity: implications for irritable bowel syndrome." Br J Pharmacol. **141**(8): 1321-1330.
- Tataranni, P. and E. Ravussin (1997). "Effect of fat intake on energy balance." Annals of the New York Academy of Sciences **819**(23): 37-43.
- Tebbe, J. J., S. Mrona, et al. (2005). "Ghrelin-Induced Stimulation of Colonic Propulsion is Dependent on Hypothalamic Neuropeptide Y1- and Corticotrophin-Relaasing Factor 1 Receptor Activation " Journal of Neuroendocrinology. **17**: 570-576.
- Tebbe, J. J., E. Ortmann, et al. (2004). "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript stimulates colonic motility via central CRF receptor activation and peripheral cholinergic pathways in fed, conscious rats." Neurogastroenterol. Motil. **16**: 489-496.
- Teff, K. L., S. S. Elliott, et al. (2004). "Dietary fructose reduces circulating insulin and leptin, attenuates postprandial suppression of ghrelin, and increases triglycerides in women." J Clin Endocrinol Metab. **89**(6): 2963-2972.
- Thim, L., P. Kristensen, et al. (1999). "Tissue- specific processing of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptides in the rat." Proc Natl Acad Sci USA. **96**(6): 2722-2727.
- Tremblay, A., G. Plourde, et al. (1989). "Impact of dietary fat content and fat oxidation on energy intake in humans." The American journal of clinical nutrition **49**(5): 799-805.
- Tschöp, M., C. Weyer, et al. (2001). "Circulating Ghrelin levels are decreased in human obesity." Diabetes. **50**(4): 707-709.
- Tümer, C., H. D. Oflazoğlu, et al. (2008). "Effect of ghrelin on gastric myoelectric activity and gastric emptying in rats." Regul Pept. **146**(1-3): 26-32.
- Valassi, E., M. Scacchi, et al. (2008). "Neuroendocrine control of food intake." Nutr Metab Cardiovasc Dis. **18**(2): 158-168.
- Van Gaal, L. F., A. M. Rissanen, et al. (2005). "Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study." Lancet. **365**(9468): 1389-1397.

- Vanderwinden, J. M. (1999). "Role of Interstitial Cells of Cajal and their relationship with the enteric nervous system." Eur J Morphol. **37**(4-5): 250-256.
- Vettor, R., R. Fabris, et al. (2002). "Neuroendocrine regulation of eating behavior." J Endocrinol Invest (25): 836-854.
- Vicentic, A., A. Lakatos, et al. (2006). "The CART receptors: background and recent advances." Peptides. **27**(8): 1934-7.
- Wang, G. J., D. Tomasi, et al. (2008). "Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain." Neuroimage. **39**(4): 1824-1831.
- Williams, D. L. and D. E. Cummings (2005). "Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states." J Nutr. **135**(5): 1320-1325.
- Woods, S. C., R. J. Seeley, et al. (1998). "Signals that regulate food intake and energy homeostasis." Science **280**: 1378-1383.
- Wortley, K. E., G. Q. Chang, et al. (2004). "Cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the arcuate nucleus stimulates lipid metabolism to control body fat accrual on a high-fat diet." Regul Pept. **117**(2): 89-99.
- Zahn, A. L., C.D.; Hoffner, S.; Haberkorn, U.; Rating, D.; Haass, M.; Enck, P.; Stremmel, W.; Ruhl, A. (2003). "Measurement of Gastric Emptying by <sup>13</sup>C-Octanoic Acid Breath Test Versus Scintigraphy in Diabetics." Z. Gastroenterol **41**(5): 383-390.
- Zheng, J., H. Ariga, et al. (2008). "Ghrelin regulates gastric phase III-like contractions in freely moving conscious mice." Neurogastroenterol Motil. **1365-2982**.



## Anhang: Probandenaufklärung und -einwilligung

### KLINIKUM

der Philipps-Universität Marburg

Anstalt des öffentlichen Rechts, Sitz Marburg



KLINIK FÜR GASTROENTEROLOGIE,  
ENDOKRINOLOGIE UND  
STOFFWECHSEL

Direktor: Prof. Dr. R. Arnold

Klinik für Gastroenterologie/Endokrinologie/Stoffwechsel

Gastroenterologie/Stoffwechsel/Endokrinologie, Postfach, 35033 Marburg

Hausanschrift: Baldingerstraße, 35043 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Sekretariat: (06421) 286 6459 / 286 6460

Telefax: (06421) 286 8922

Dr. med. Johannes J. Tebbe

Tel-Nr.1: ( 8:00 - 12:00h ) (06421) 286 2793

Tel-Nr.2: ( 8:00 - 16:00h ) (06421) 286 2785

Info: (immer erreichbar) (06421) 286 3691

Email: tebbe@mail.uni-marburg.de

### Probandenaufklärung

**Titel:** „Eine Studie zur Physiologie des Wirkmechanismus von Collagen-Sättigungskomprimaten in der Adipositas therapie“

Sehr geehrte Probandin,  
sehr geehrter Proband,

wir möchten Sie bitten an der o.g. klinischen Studie teilzunehmen. Im Vorfeld wurden Sie schon gefragt, ob Sie Interesse haben, an einer Studie teilzunehmen. Zur Entwicklung neuer Arzneimittel aber auch zur Vertiefung und Erforschung von Gesundheit und Krankheit ist es erforderlich, dass wissenschaftliche Untersuchungen an Patienten und Probanden vorgenommen werden. Bevor Sie einer Studienteilnahme zustimmen, ist es wichtig, dass Sie diese Aufklärung lesen und verstehen. Sie beschreibt den Zweck, den Ablauf, den Nutzen und die Risiken der Studie. Bitte fragen Sie den Versuchsleiter (Studienleiter) oder dessen Mitarbeiter, falls Sie etwas nicht verstehen. **Sie können vollkommen frei entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht, und Sie können jederzeit aus der Studie wieder ausscheiden.**

Diese Studie wird unter Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Anforderungen an klinische Studien in der Europäischen Gemeinschaft und nach den Prinzipien des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki) durchgeführt. Die Verantwortung für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung verbleibt jedoch bei dem Versuchsleiter (Studienleiter).

### ZWECK DER STUDIE

Der Zweck dieser klinischen Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit von zugelassenen Medizinprodukten namens Matricur® und CM3-Alginat®. Beide Medizinprodukte werden in der Adipositas therapie eingesetzt.

Bei den genannten Medizinprodukten handelt es sich um sogenannte Kollagen-Sättigungskomprimat e. Es handelt sich um Präparate, die nach oraler Einnahme im Magen eine Volumenexpansion (bis zu 16fach) erfahren. Die Medizinprodukte sollen aufgrund der Volumenzunahme einen klinisch meßbaren Therapieeffekt in der Adipositas therapie entfalten. Meßbar soll dieser Effekt neben einer Gewichtsreduktion über ein verstärktes Sättigungsgefühl nach Einnahme der Komprimat e sein. Konsekutiv soll die regelmäßige Einnahme dieser Medizinprodukte zu einer Gewichtsreduktion führen.

Wie diese Wirkung im menschlichen Mechanismus, insbesondere innerhalb der komplexen Sättigungsregulation vermittelt wird, ist unklar. Eine mögliche Wirkung ist aber, dass die Komprimat e durch die Größenzunahme im Magen und ihre komplexe Kollagenstruktur zu einer Verzögerung der physiologischen Magenentleerung führen und so dem Gehirn signalisieren : „Magen ist voll – Ich bin satt“. Diese Hypothese wollen wir durch die Studie prüfen.

## DAUER DER STUDIE UND ANZAHL DER TEILNEHMENDEN PROBANDEN:

Die Studie wird nur in Marburg durchgeführt. Es ist geplant, 20 Probanden in die Studie aufzunehmen. Die Studie besteht aus je drei Versuchstagen. Sie müssen an den Versuchstagen eine Zeit von 7h einplanen.

## STUDIENABLAUF:

Nach Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung werden Sie zu Ihrer Krankengeschichte befragt. Auf diese Weise soll festgestellt werden, ob Sie sich für eine Teilnahme an der Studie eignen.

Vor den Versuchstagen sollten Sie die letzte feste Nahrung spätestens bis 22:00 Uhr zu sich genommen haben. Am Morgen des Versuchstages sollten Sie keine feste Nahrung zu sich nehmen. Getränke, ausgenommen saure Getränke (z.B. Limonade, Coca Cola, Obstsäfte u.a.) dürfen Sie zu sich nehmen. Sie sollten am Versuchstag und während des Versuches auf Nikotin verzichten.

An allen Versuchstagen erfolgt die Messung der Magenentleerung. Wir setzen zur Bestimmung der Magenentleerungsgeschwindigkeit einen Atemtest ein. Neben der Messung der Magenentleerung erfolgt die Messung einiger Signalmoleküle (Peptide) im Blut. Hierzu werden im Versuchsverlauf insgesamt 10 Blutproben á 10ml (insgesamt 100ml) entnommen. Hierzu wird zu Beginn des Versuchstages eine Verweilkanüle in eine Vene platziert. Hierüber können dann die Blutentnahmen, ohne weitere Unannehmlichkeiten erfolgen. Der C13-Oktanoat Atemtest mißt zuverlässig non-invasiv die Magenentleerungsgeschwindigkeit. Non-Invasiv bedeutet in diesem Zusammenhang, dass jeweils über einen Zeitraum von 6 Stunden Atemluftproben von Ihnen genommen werden. Hierzu müssen Sie im Abstand von 20min einen Atemgasprobe abgeben. Der Oktanoat Atemtest beginnt mit einer Testmahlzeit. Diese besteht aus einem Toast mit Rührei. In das Ei wird die Testsubstanz (C13-Oktanoat) eingebracht.

Es sind drei Versuchstage vorgesehen. Am ersten Versuchstag wird Ihre individuelle Magenentleerung gemessen. Am Versuchstag 2 & 3 wird ebenfalls die Magenentleerung gemessen. Nun werden Sie jedoch gebeten 30 min vor Beginn des Atemtestes ein Sättigungskomprimat (MatriCur®, oder CM3-Alginat®, die Zuteilung erfolgt nach dem Zufallsprinzip) zu sich zu nehmen. Neben den Atemgasproben werden Sie nun zusätzlich gebeten alle 60min Ihr Sättigungsgefühl auf einer Skala zu markieren. An jedem Versuchstag werden Ihnen einige Blutproben (s.o.) entnommen. Dies ist entweder durch eine wiederholte Venenpunktion oder aber relativ komfortabel über eine vor Versuchsbeginn eingebrachte Venenverweilkanüle (Braunüle®) möglich.

Der Zeitplan für die Studie ist wie folgt:

- Ihre Krankengeschichte wird beim **Erstbesuch** beurteilt.
- Eine Messung der individuellen Magenentleerungsgeschwindigkeit erfolgt am **1. Versuchstag**. Zeitgleich erfolgt die Entnahme von 10 Blutproben zur Bestimmung spezifischer Proteine im Blut, die an der endogenen Sättigungsregulation beteiligt sind. Für die Entnahme von Blutproben wird eine Venenverweilkanüle in eine Armvene platziert.
- Am **Versuchstag 2 & 3** erfolgt die Messung der Magenentleerungsgeschwindigkeit nach Einnahme eines Sättigungskomprimates. Zeitgleich erfolgt die Entnahme von 10 Blutproben zur Bestimmung spezifischer Proteine im Blut, die an der endogenen Sättigungsregulation beteiligt sind. Für die Entnahme von Blutproben wird eine Venenverweilkanüle in eine Armvene platziert.
- Sie werden bei den **Besuchen 2 und 3** gebeten, Ihr Sättigungsgefühl zu dokumentieren.

## RISIKEN UND UNANNEHMLICHKEITEN:

Jede medikamentöse Behandlung kann neben den gewünschten auch unerwünschte Wirkungen mit sich bringen. MatriCur® und CM3-Alginat® sind CE-zertifizierte Medizinprodukte. Die Sättigungskomprimata die eingesetzt werden sollen sind sogenannte Alginate. Diese Alginate bestehen aus einer komplexen Kollagenverbindung die sich vollständig und rückstandsfrei im oberen Magen-Darm-Trakt auflöst. Die Kollagen-Sättigungskomprimata (Alginat) dürfen nicht mit den sogenannten „Schwämmchen“ verwechselt werden, die auch in der Adipositas-therapie eingesetzt werden („Schwämmchen lösen sich nicht auf“).

Nähere Einzelheiten zu MatriCur® und CM3-Alginat® finden Sie in den "Informationsbroschüren" (MATRICUR Gebrauchsinformation und CM3 ALGINAT Gebrauchsanweisung) für Probanden zu den Medizinprodukten.

Sie sollten sämtliche unerwünschten Wirkungen oder Probleme melden, die Sie beunruhigen. Falls bei Ihnen während der Studie ungewöhnliche Symptome oder eine Nebenwirkung auftreten, rufen Sie bitte den behandelnden Arzt, der dann je nach Erfordernis eine Behandlung einleiten und Sie weiter beobachten bis eine Besserung eintritt.

Da Einbringen der Venenverweilkanüle ist mit einem schmerzhaften Einstich, vergleichbar dem Einstich bei einer Blutentnahme, verbunden. Über eine solche Kunststoff-Verweilkanüle ist die wiederholte Venenblutentnahme ohne einen weiteren Einstich komplikationslos möglich. Die Verweilkanüle wird zum Versuchsende wieder entfernt. Bei fehlerhafter Venenpunktion kann es zu einer Gefäßverletzung mit Ausbildung eines lokalen Hämatoms (Blutergusses) kommen. Vor dem Einstechen der Verweilkanüle ist eine lokale Hautdesinfektion zwingend notwendig. Trotz einer solchen Maßnahme ist in Ausnahmefällen nicht ganz zu vermeiden, dass Hautkeime durch die Kanüle in das Körperinnere gelangen und lokale Entzündungen verursachen können. Bitte wenden Sie sich bei Anzeichen solcher lokalen Infektionen (Rötung, Schwellung, Überwärmung an der Einstichstelle) an den Versuchsleiter.

#### BEENDIGUNG DER STUDIE:

**Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können sich jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie zurückziehen, auch wenn Sie bereits Ihre Einwilligung zu einer Teilnahme gegeben haben, sollten diesen Entschluß aber Ihrem Studienarzt mitteilen.**

Ihr Arzt/Ihre Ärztin kann Sie auch aus der Studie nehmen, falls er oder sie der Meinung ist, daß Sie diese nicht fortsetzen sollten – z. B. wenn Sie nicht akzeptable Nebenerscheinungen haben oder Sie eine Erkrankung bekommen, die eine Fortsetzung der Studienteilnahme nicht mehr sinnvoll erscheinen läßt.

#### DATENSCHUTZ

Sie erklären sich damit einverstanden, daß alle im Rahmen der Studie an Ihnen erhobenen Krankheitsdaten in anonymisierter Form, d. h., nur zusammen mit den Anfangsbuchstaben des Vor- und Nachnamens, einer Identifikationsnummer und dem Geburtsdatum aufgezeichnet werden. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes beachtet.

Vielen Dank, daß Sie diese Informationsschrift gelesen haben. Wenn Sie sich entschließen teilzunehmen, werden Sie gebeten, die nachfolgende Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Sie bekommen eine Kopie der Probandenaufklärung und -einwilligungserklärung.

#### Probandengeld:

Für die Teilnahme an der Studie wird Ihnen eine Aufwandsentschädigung von 50,- Euro pro Versuchstag gezahlt. Für die Teilnahme an dem vollständigen Studie (à drei Versuchstage) erhalten Sie 150,- Euro. Sollten Sie auf eigenen Wunsch vorzeitig aus der Studie ausscheiden wollen, erhalten Sie das für die erfüllten Versuchstage vorgesehene Probandentgelt.

#### KONTAKT FÜR WEITERE INFORMATIONEN:

Falls während der Studie eine Gesundheitsschädigung, eine Nebenwirkung oder ungewöhnliche Symptome bei Ihnen auftreten oder falls Sie sich während der Studie über irgend welche Punkte Gedanken machen, können Sie mit Herrn/Frau Dr. Tebbe unter der Telefonnummer 06421-2863691 Kontakt aufnehmen. **(Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Briefkopf).**

#### ÄRZTLICHE VERMERKE ZUM AUFKLÄRUNGSGESPRÄCH:

---

---

---

---

## **Probandeneinwilligungserklärung**

**Titel:** „Eine Studie zur Physiologie des Wirkmechanismus von Collagen-Sättigungskomprimaten in der Adipositas therapie

Name des Probanden: \_\_\_\_\_  
(in Druckbuchstaben)

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Probanden-Nr.: \_\_\_\_\_  
(Tag/Monat/Jahr)

Ich versichere hiermit, dass ich dem Studienarzt sämtliche Fragen (Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme) nach bestem Wissen beantwortet habe und mich an die Anweisungen im Rahmen dieser Studie halten werde. Ich werde den Studienleiter unverzüglich kontaktieren, wenn unerwartete oder ungewöhnliche Symptome auftreten.

Ich weiß, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig ist und dass ich mich weigern kann teilzunehmen, oder mich jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser Studie, die bestehende Versicherung und über die an mich gestellten Erwartungen aufgeklärt worden. Ich hatte genügend Zeit und Gelegenheit, Fragen zu stellen. Alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie von mir erhobenen Daten einverstanden. Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes beachtet.**

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und –einwilligungserklärung, sowie die Produktinformationen (MATRIKUR und CM3-Alginat) erhalten.

Unterschrift des Probanden: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(der Proband muß persönlich unterschreiben und datieren)

**Ich bestätige, daß ich den o. g. Probanden umfassend über die oben beschriebene Studie aufgeklärt habe:**

Name und Vorname des aufklärenden Arztes:

\_\_\_\_\_  
(in Druckbuchstaben)

Unterschrift des aufklärenden Arztes: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## **Tabellarischer Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen entfernt.

## **Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

Aumüller, Austermann, Cetin, Coca, Daut, Dibbets, Feuser, Flores-de-Jacoby, Folz, Gente, Hasilik, Holzheidt, Jablonski-Momeni, Kohlmann, Höffken, Lehmann, Lill, Lotzmann, Lohoff, Mengel, Mittag, Pieper, Plant, Radsak, Ramaswamy, Röhm, Seitz, Sonntag, Stachniss, Stoll, Suske, Tebbe, Umstadt, Weihe, Werner

an der Philipps-Universität Marburg.

## **Danksagungen**

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn PD Dr. J.J. Tebbe, Klinikum Lippe-Detmold, nicht nur für die Bereitstellung des Dissertationsthemas bedanken. Vielen Dank für die vielen Anregungen und wertvollen Ratschläge, denen selbst 16.000 km und eine Zeitverschiebung von 10 Stunden nicht im Wege standen.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der Abteilung Gastroenterologie, Stoffwechsel und Endokrinologie im Labor für Neurogastroenterologie & Motilität für ihre Hilfsbereitschaft und die ausführlichen Einweisungen im praktischen Teil der Studie. Besonderer Dank gilt hierbei Frau Gabriele Kraft und Michaela Jung für ihre außerordentlich engagierte und sehr freundliche Unterstützung.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich auf meinem Weg immer unterstützt hat.

Liebe Lara, Dir danke ich ganz besonders für den finalen Anstoß zur Fertigstellung der Dissertation. Mein größter Dank gilt meinem Mann Dr. Jan Philipp Louis. Durch Deine stetige Unterstützung war die wissenschaftliche Arbeit erfrischender, war die Luft klarer und die Zeit belebender. Dir widme ich diese Arbeit.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: Eine prospektive, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer komplementären Adipositasstherapie in der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel unter Leitung von Prof. Dr. T.M. Gress mit Unterstützung durch PD Dr. J. Tebbe ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde (oder wird) in folgenden Publikationsorganen

-

veröffentlicht.

Marburg, den

---

(Janina Kristin Louis)